Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. T. H. Schiebler

KARYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AN FOETALEN UND POSTPARTALEN NEBENNIEREN (MEERSCHWEINCHEN)

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Wolfgang Kattner

aus Breslau

Würzburg 1967

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. T.H. Schiebler

KARYOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN AN FOETALEN UND POSTPARTALEN NEBENNIEREN (MEERSCHWEINCHEN)

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Wolfgang Kattner

aus Breslau

Würzburg 1967

Referent:	Professor Dr. med. Ewald Wüstenfeld
Korreferent:	Professor Dr. med. T.H. Schiebler

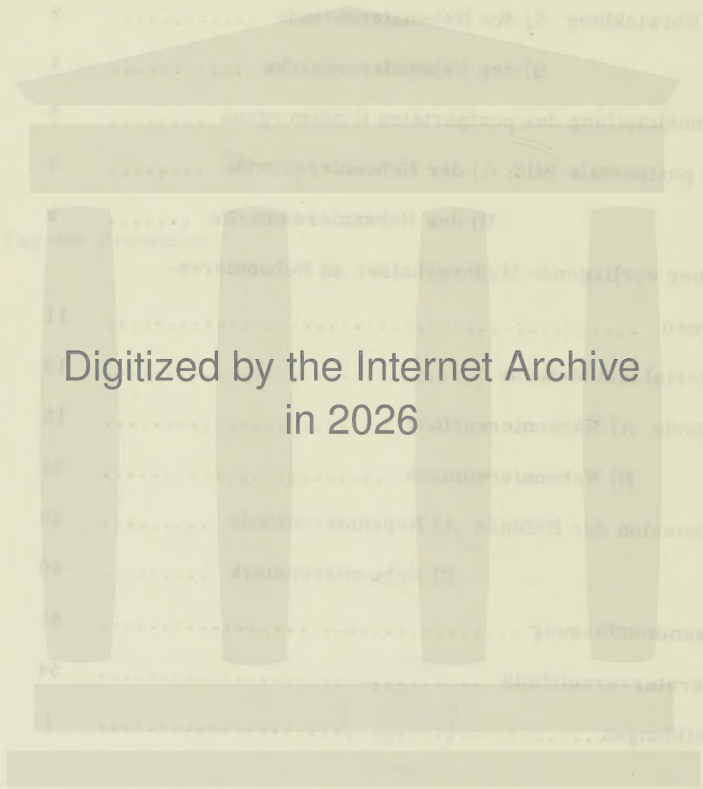
Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Die Entwicklung A) der Nebennierenrinde	3
B) des Nebennierenmarks	4
Zoneneinteilung des postpartalen Rindenorgans	5
Das postpartale Bild A) der Nebennierenrinde	7
B) des Nebennierenmarks	9
Bisher vorliegende Meßergebnisse an Nebennieren-Kernen	11
Material und Methode	13
Befunde A) Nebennierenrinde	15
B) Nebennierenmark	24
Diskussion der Befunde A) Nebennierenrinde	28
B) Nebennierenmark	40
Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	54
Abbildungen	I



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544722_0027

EINLEITUNG

Zellplasma und Zellkern sind bekanntlich als morphologische Einheit untrennbar miteinander verbunden. Seitdem R. HERTWIG (1903) die Kern-Plasma-Relation, BOVERI (1905) die Abhängigkeit der Kerngröße von der Chromosomenzahl und JACOBJ (1925) das rhythmische Kernwachstum variationsstatistisch als Gesetzmäßigkeit erkannt hatten, rückte der Kern (Durchmesser, Oberfläche, Volumen, DNS-Gehalt) mehr und mehr in den Mittelpunkt unterschiedlichster Untersuchungen (u. a. WERMEL et al., 1932; HINTZSCHE, 1936; PALKOVITZ und HAJTMAN, 1965). So wies BENNINGHOFF (1950/51) eine Beziehung zwischen Kerngröße und Zellfunktion ("Funktionelle Kernschwellung") nach und gab hiermit der experimentellen Biologie eine Methode zur Hand, mit der durch Kerngrößenbestimmungen auf den Grad der Zellarbeit geschlossen werden kann. Diese Aussage, nach der die Kerngröße geradezu als "Indikator der Zellaktivität" anzusehen ist, wurde in neuester Zeit durch histochemische Verfahren sowie mittels Isotopenmarkierungen ergänzt (WALLRAFF, 1949; STÖCKER et al., 1966) und bisher nur an Zellkernen völlig ausdifferenzierter Organe erhoben bzw. bestätigt. Da vergleichbare Untersuchungen an foetalen bzw. embryonalen Organen ausstehen, ja selbst die Kerngröße eines Organs im Ablauf seiner praenatalen Entwicklung nicht bekannt oder diametral angegeben werden (FREERKSEN, 1933; HEIBERG, 1907; JACOBJ, 1931; WERMEL et al., 1932), fehlen somit wichtige morphologisch-metrische Grundlagen zur Aussage über bestimmte Funktionszustände.

In dieser Arbeit soll deshalb versucht werden, Kerngrößenänderungen in den verschiedenen foetalen und postnatalen Stadien zu eruieren.

Wir wählten hierzu die Nebenniere, weil mit Rinde und Mark zugleich zwei ontogenetisch verschiedene Anteile eines Organs untersucht werden können, ihre drehrunden Zellkerne sich besonders gut darstellen lassen, und das Organ leicht zu gewinnen ist. - Eine kurze entwicklungsgeschichtliche Darstellung der Nebenniere wird unseren Befunden vorangestellt.

DIE ENTWICKLUNG DER NEBENNIERENRINDE (NNR)

Über die Herkunft des Rindenorgans bestehen unterschiedliche Ansichten (siehe BACHMANN, 1954). So betrachten beispielsweise HARMAN und DERBYSHIRE (1931/32, vgl. POLL, 1905) im Meerschweinchenembryo eine Verdickung des Coelomepithels an der medialen Seite des Mesonephrons als Ursprungsort der Rindenanlage, aus der sich vom 22. - 27. Embryonaltag die Rinde formt. Nach VANNINI und CESSI (1949) hingegen tritt die Interrenalanlage als "epithelial-mesenchymale " Stränge nahe der Radix mesenterica auf, aus denen sie sich gemeinsam mit den Keimdrüsen entwickeln soll. Die Trennung beider Organe erfolgt am 24. Embryonaltag (13 - 13,5 mm SSL). Neuerdings glaubt KATZNELSON (1965) Beweise zu haben, daß die NNR-Anlage beim Schwein in dem Mesenchymstreifen zwischen BOWMANscher Kapsel des Mesonephrons und dem dorsalen Abschnitt des Gekröseansatzes mit engster Beziehung zum äußeren Kapselblatt des Urnierenkörperchens entsteht.

Die gründlichsten Untersuchungen über die foetale Entwicklung der NNR wurden an menschlichen Organen vorgenommen. Während ROTTER (1949) ihre Anlage in eine deutlich vom Bindegewebe getrennte Außen- und Innenzone unterteilt, läßt sich nach ITO (1952) beim Meerschweinchenfeten von 20 mm SSL die NNR-Anlage als ein abgrenzbarer Zellhaufen bestimmen, aus dem sich ab 30 mm zwei eben differenzierbare Zonen, eine schmale äußere und eine breite innere, entwickeln. In der äußeren Zone sind die Zellen sehr dicht gelagert. Beim 60 mm langen Foeten differenziert sich in ihr nochmals eine randständige und eine innere Schicht. Aus der peripheren (Zona multiformis BACHMANNs, 1954) entsteht die Zona glomerulosa mit unregelmäßigen, von Bindegewebe umhüllten Zellgruppen. Die

innere Schicht soll als schmaler Streifen bis in die ersten Lebenswochen erhalten bleiben. Weder über die weitere Differenzierung noch ihre Funktion werden Aussagen gemacht. Aus der inneren Zone der fetalen Rinde formt sich die Zona fasciculata, die hier jedoch noch nicht das typische Fasciculata-Bild zeigt. Die marknahen Abschnitte dieser Zone fallen in der perinatalen Periode der Involution anheim (MULON, 1905; BLOCH, 1921; EHRENBRAND, 1959). Auch hier scheinen artspezifische Unterschiede vorzuliegen. Während beim Schwein die Involution bereits im foetalen Entwicklungszeitraum abgeschlossen ist (KATZNELSON, 1966), und beim Menschen erst in der postpartalen Phase beginnt (ROTTER, 1949), läuft sie beim Meerschweinchen ebenfalls kurz nach der Geburt ab, jedoch nicht so ausgeprägt. Diese Unterschiede werden mit dem "Reifungsprozeß" in Zusammenhang gebracht. - Auch beim Meerschweinchen läßt sich demnach die NN-Rinde im foetalen Entwicklungsstadium in eine Innen- und Außenzone gliedern.

DIE ENTWICKLUNG DES NEBENNIERENMARKS (NNM)

Die nervöse Herkunft des NNM als Abkömmling sympathischer Grenzstrangganglien gilt seit den Untersuchungen von BLOCH (1921) als sicher; zuvor wurden bestimmte Markbereiche als Rindenabkömmlinge gedeutet (GOTTSCHAU, 1883).

Bereits beim Meerschweinchenembryo von 7 mm SSL entwickelt sich nach CASTALDI (1922) das Interrenalorgan unweit der Sympathicusanlage. HARMAN und DERBYSHIRE (1931/32) beobachteten bereits an 23 - 26 Tage alten Foeten ein Einwandern von Markzellen in die sich gleichzeitig bildende Rindenanlage von ventrolateral her;

zusätzlich soll eine Vermehrung dieser Markanlage von den sog. para-aortalen Körpern, die in diesem Entwicklungsstadium ebenfalls nahe der Rindensubstanz liegen, durch eine mediale Einwanderung erfolgen. ITO (1953) hingegen nimmt an, daß beim 20 mm langen Foeten die aus Sympathogonien bestehende medulläre Anlage dem dorsomedialen Rand der Rindenanlage aufliegt. Im Stadium von 32 mm SSL sind die nunmehr immigrierten Markelemente, deren Einwanderung bis zu 45 mm SSL andauert, verstreut im Interrenalgewebe zu finden und beginnen sich in Phäochromoblasten umzuwandeln. Durch diese Einwanderung des Markes findet eine Durchmischung von Rinden- und Markzellen statt. Da zum Zeitpunkt der Geburt noch vereinzelt Markbildungszellen von dem Ganglion zentralwärts auswachsen sollen, betrachtet BLOCH (1921) die Entwicklung des NNM zu diesem Termin als noch nicht abgeschlossen. Grundsätzlich hält er im postnatalen Leben eine Regeneration von Markzellen durch kontinuierliche Einwanderung von Sympathicoblasten aus den NN-Ganglien für wahrscheinlich, während ITO (1953) eine Vermehrung und Erneuerung durch Mitose annimmt, wie er auch die Phäochromocyten erst beim 60 mm langen Foeten zu erkennen glaubt.

ZONENEINTEILUNG DES POSTPARTALEN RINDENORGANS

Seit den ersten histologischen Untersuchungen wird die NNR sowohl nach Anordnung ihres Bindegewebes und der Kapillaren (ARNOLD, 1866), wie auch nach der Struktur ihres Parenchyms in drei deutlich abgrenzbare Schichten unterteilt, wobei GOTTSCHAU (1883) zunächst irrtümlich das Mark der innersten Rindenschicht zuordnete. TONUTTI (1942) betont, daß der Rindenaufbau nicht nur von Tierart zu Tierart, sondern auch bei ein- und derselben Species äußerst

verschieden sein kann. Er geht in seiner Transformationstheorie nur von einem Rindenzellentyp, den Fasciculata-Zellen aus (wie schon GOTTSCHAU, 1883; MULON, 1905; ELLIOTT und TUCKETT, 1906), deren die äußeren wie inneren Lagen sich durch funktionsbedingte Änderungen in Glomerulosa- bzw. Reticularis-Zellen synchron umwandeln. Auch von der sekretorischen Leistung her ist der Dreischichtenbau bedeutsam. So soll die Glomerulosa für die Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes durch Produktion von Mineralcorticoiden, insbesondere des Aldosterons, die Fasciculata-Zellen für das große Spektrum der Glucocorticoide und letztlich die Zona reticularis als "akzessorische Geschlechtsdrüse" für die Produktion von Androgeninkret verantwortlich sein (KOLMER, 1912; NÜRNBERGER, 1932; POLL, 1933; GRÜNBERGER, 1951).

Die Zuordnung der Androgene zu den Reticularis-Zellen lehnen TONUTTI (1943/45) und EHRENBRAND (1959) entschieden ab. Sie leugnen zwar eine androgene Hormonbildung durch die Nebennieren nicht, doch glaubt TONUTTI (1953), daß die Vielzahl der verschiedenen Corticoide nur von einem Zelltypus in Abhängigkeit von seinem Fermentsystem synthetisiert wird, während FELIX (1955) sogar meint, daß das Androgen nur durch labormäßiges Aufarbeiten von Rindenextrakten entsteht.

Neue Untersuchungen (BACCHUS, 1950; ITO, 1952; EICHNER, 1953; SCHARF, BORYSENKO und EHRENBRAND, 1962; KRACHT, 1963) bestätigen, daß der Zona glomerulosa tatsächlich eine Steuerung im Salz-Wasser-Haushalt zukommt. Ebenso bestehen über gewisse Aufgaben der Zona fasciculata keinerlei Zweifel, und auch die direkte Steuerung des gesamten Rindenorgans durch glandotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens (ACTH) in Abhängigkeit vom Diencephalon

scheint genügend geklärt zu sein (TONUTTI, 1941).

Da ein unmittelbarer Inkretnachweis der NNR noch nicht möglich ist, und die indirekten Kriterien (Fettverteilung, Tannin-Eisen-Reaktion, Vitamin-C-Gehalt, Ketosteroidausscheidung u. a.) starken funktionellen Schwankungen unterworfen sind, wird allermeist auf die erwähnte histologische Dreiteilung ARNOLDs (1866) zurückgegriffen.

Auch wir bestätigen diese Gliederung, die von WHITEHEAD (1938) als subcapsuläre, Fett beladene und juxtamedulläre Zone beschrieben wird. BACHMANN (1939a) benutzte unter dem funktionellen Gesichtspunkt der Gravidität eine erweiterte Einteilung, während sich unsere Untersuchungen ausschließlich auf die Nebennieren experimentell unbelasteter Tiere beziehen.

DAS POSTPARTALE BILD DER NEBENNIERENRINDE

Nach HARMAN und DERBYSHIRE (1931/32) sind zum Zeitpunkt der Geburt Mark und Rinde getrennt ausgebildet und an letzterer die genannten Hauptzonen zu erkennen.

Die Zona glomerulosa ist charakterisiert durch mehr oder weniger kugelige, von Bindegewebe umhüllte Zellhaufen, die meist nur eine Reihe bilden und sich somit deutlich von der Zona fasciculata abgrenzen. Die Frage, inwieweit die Glomerulosa-Zellen der Proliferation untergegangener Rindenelemente dienen, wird trotz intensivster Untersuchungen immer noch verschieden beantwortet. So halten GOTTSCHAU (1883), MULON (1905 und 1910), KOLLINER (1924),

HETT (1925), HOERR (1931), DHOM et al. (1958) die Regeneration aus der Glomerulosa für wahrscheinlich, während KOLMER (1918), WALLRAFF (1949), ROTTER (1949) und da COSTA (1953) jedoch die Fasciculata als eigentliche Keimschicht ansehen und damit TONUTTIs Transformationslehre unterstützen. ZWEMER et al. (1938) nehmen sogar eine Proliferation aus Kapselzellen an, die über Glomerulosa- zu großen Fasciculata-Zellen mit Lipoideinlagerungen werden, weiter zur Rinden-Mark-Grenze gelangen, kleiner werden und schließlich der Degeneration anheim fallen. Diese Modifikation der Zellneubildungstheorie steht in enger Beziehung zu BACHMANNs (1939b) subcapsulärem Blastem als germinativer Zone.

Den größten Teil des Rindenorgans nimmt die Zona fasciculata ein. Ihr cyto-architektonischer Charakter bildet sich wenige Tage nach der Geburt voll aus. Der Fettgehalt ihrer säulenförmigen, durch Kapillaren und Bindegewebe voneinander getrennten Zellen verliert sich gegen das Mark zu.

Das erste Auftreten von Reticularis-Zellen wird unterschiedlich beschrieben. Wie schon erwähnt, soll die fetale Rinde noch keine Reticularis aufweisen. Die von HARMAN und DERBYSHIRE (1931/32) zum Geburtstermin gesehenen Reticularis-Zellen glaubt ITO (1952) erst 10 Tage post partum andeutungsweise, nach weiteren 6 Tagen ausgeprägter wahrzunehmen. Ab erstem Lebensmonat soll die Rinde ihre definitive Struktur besitzen. Neben der physiologischen Involution in der perinatalen Entwicklungsphase wird die Zona reticularis als ständige Abbauzone der Rinde angesehen (HOERR, 1931; ZWEMER, 1934; ITO, 1952). Häufig auftretende pyknotische Kerne, selbst ganze Zelltrümmer in den weiten Sinus des Gefäßsystems der inneren Rinde (MULON, 1905) gelten als Beweis dafür. Dieser Zell-

abbau wird jedoch nicht nur als Degeneration, sondern auch als holokrine Sekretion gedeutet (MULON, 1905; EHRENBRAND, 1954).

Einige Untersuchungen (HOERR, 1931; HARMAN und DERBYSHIRE, 1931/32; ZWEMER et al., 1938; ITO, 1952) trennen zwischen hellen und dunklen Reticularis-Zellen, die sich durch Größe und Färbbarkeit ihrer Kerne unterscheiden. Dabei werden helle Zellen mit großem, teils blasigem Kern und geringem Lipoidgehalt beobachtet sowie dunkle Zellen mit kleinen, kompakten Kernen und viel Lipoid. HOERR (1931) gemäß fallen beide Zellarten dem Untergang anheim, die hellen durch Cytolyse und die dunklen durch Cytorrhexis. ITO (1952) dagegen hält nur die dunklen für degenerierende Zellen, die sowohl aus den hellen, als auch unmittelbar aus den Fasciculata-Zellen hervorgehen sollen. Untersuchungen WÜSTENFELDs (1955) ergaben mit besonderem Hinblick auf Größenunterschiede heller und dunkler Zellkerne, daß helle Kerne nur bei gesteigertem Stoffwechsel größer sind; auch sollen dunkle Kerne embryonaler Gewebe größer und häufiger sein als helle.

DAS POSTPARTALE BILD DES NEBENNIERENMARKS

HARMAN und DERBYSHIRE (1931/32) glaubten erkannt zu haben, daß schon zum Geburtstermin Rinde und Mark völlig getrennt seien, während BLOCH (1921) diese Organe erst nach 13 Lebenstagen als selbständig beschreibt. Nach ELLIOTT et al. (1906) ist die völlige Ausreifung und Wachstum des Markes etwa nach dem ersten Lebensmonat abgeschlossen, während die Rinde parallel zum Körpergewicht weiterwachsen soll. In den Markzellen fallen die grobblasigen, ovalen bis kugeligen Kerne durch ihre scharfe Kontur auf. Ihre Durch-

messer werden von CLARA (1937) für den Menschen mit durchschnittlich 8 /u und von ITO (1953) mit 6,5 bis 8,5 /u für das Meerschweinchen angegeben.

Nach KOLMER (1918) und BÄNDER (1950b) besitzt das NNM des Meerschweinchens, wie das von Ratte und Kaninchen, ausschließlich eine Art von Parenchymzellen, denen als pikrinophile Zellen nur Adrenalinbereitung zugeschrieben wird. Bestätigt wird diese Feststellung durch Untersuchungen SCHÜMANNs (1948) und durch histochemische Befunde von HILLARP et al. (1955), die ebenfalls nur Adrenalin bzw. Adrenalin bildende Zellen im Meerschweinchen-NNM fanden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen WETZSTEINs (1957) ergaben jedoch zwei Zelltypen, sog. Hauptzellen mit einem hellen Kern und phäochromen Granula sowie Nebenzellen mit wabigem Grundplasma, dunklem Kern und osmiophilen Granula. Aus der Gegenüberstellung der NNM von Maus, Meerschweinchen und Katze folgert WETZSTEIN (1957), daß das Bild der Haupt- und Nebenzellen bei der Maus besonders gut ausgebildet sei, wobei die Adrenalin bildenden Hauptzellen zentral und die Nor-Adrenalin bereitenden Nebenzellen peripher liegen sollen. Diese Anordnung erscheint im Meerschweinchen NNM nicht ausgeprägt, da nur wenige Nebenzellen zu beobachten seien. V. EULER (1954) bekräftigt diese Feststellung, indem er das quantitative Verhältnis von Adrenalin zu Nor-Adrenalin (Arterenol) wie 11:89 angibt. HEINKE (1966) berechnete den Arterenol-Anteil zum Gesamtamingehalt des NNM sogar mit nur 2%. Er findet mit der von HILLARP et al. (1955) angegebenen Darstellungsmethode am Goldhamster-NNM, daß Noradrenalin bereitende Zellen erst im Laufe der postpartalen Entwicklung auftreten und begründet dies mit der erst postnatal beendeten Ausreifung des NNM.

BISHER VORLIEGENDE MESSERGEBNISSE AN NN-KERNEN

FREERKSEN (1933) reiht die Rindenkerne in die Regelklasse K5 und die Markkerne in die Klasse K6 ein, wobei er keine Größenunterschiede zwischen embryonalen und postembryonalen Kernen beobachtete. Nach JACOBJ (1931) besitzen die Kerne (Fasciculata und Reticularis) der menschlichen NNR einen Durchmesser von 6,5 µ. Sie werden ebenso wie die der Hypophyse und Schilddrüse der Regelklasse K1 zugeordnet. Daneben sind noch in geringer Anzahl Kerne von 9 µ bzw. 8,5 µ der Kernklasse K2 vorhanden. WERMEL und IG NATJEWA (1932) errechneten an der menschlichen NN die Kernvolumina der Zona glomerulosa, Zona fasciculata und embryonalen Rindengewebe im Verhältnis von 1:2:4, wobei die geringe Streubreite ihrer Verteilungs-Kurven besonders auffällt.

Der Außenbereich der embryonalen menschlichen NNR ist nach DHOM, ROSS und WIDOK (1958) vor allem eine Proliferationszone, die erst gegen Ende der Schwangerschaft zu einer Funktionszone wird. Dagegen halten sie die Innenzone auf Grund quantitativer und qualitativer Untersuchungen bereits vom Ende des ersten Graviditäts-Drittels an für funktionsfähig. STAEMMLER (1953) hingegen glaubt, daß die Rindenzellen während der Embryonalzeit unter dem Einfluß mütterlicher und plazentarer Hormone mehr einem Speicherorgan für Vitamin C, Fett etc. gleichkommen und ab ersten Lebenstag voll inkretorisch tätig werden. Nach PALKOVITS und HAJTMAN (1965), die den Längen- und Breitendurchmesser von Zellkernen an NN-Gewebekulturen bestimmten, werden die Rindenkerne alternierend so länger bzw. breiter, daß im Zeitabstand von 2 - 4 Tagen runde Kerne auftreten.

JACKSON (1919) untersuchte die postnatale Entwicklung der NNR bei weißen Ratten; danach nimmt die Masse des Cytoplasmas stärker zu als das Kernvolumen. Glomerulosa-Kerne weisen zum Zeitpunkt der Geburt einen Durchmesser von 5,4 /u auf, der in der ersten Woche auf 4,6 /u absinkt, nach drei Wochen wieder 5,5 /u erreicht und von da an konstant bleibt. In gleicher Weise werden die Fasciculata-Kerne kleiner (Rückgang von 6,2 /u auf 5,6 /u), um nach drei Wochen wieder ihren Ausgangswert zu erreichen. Die Kerne der Reticularis nehmen ebenfalls in diesem Zeitraum an Größe ab (6 /u auf 5 /u), ohne mit 5,8 /u ihre erste Größe zu erreichen. - Die Kerne des NNM zeigen ein gleichbleibendes Wachstum. Sie besitzen zum Zeitpunkt der Geburt einen Durchmesser von etwa 6 /u, der nach drei Wochen 6,7 /u und nach 10 Wochen 7,2 /u beträgt, während an den Kernen erwachsener Tiere ein solcher von 7,3 /u ermittelt wurde.

Der Einfluß des ACTH des Hypophysenvorderlappens auf die NNR wurde schon erwähnt. TONUTTI (1954), der bei der erwachsenen Maus ein mittleres Kernvolumen derFasciculata und Reticularis mit etwa 100 $/u^3$ und der Glomerulosa mit 80 $/u^3$ bestimmte, kennzeichnet diesen endogenen ACTH-Einfluß mit einer Verschiebung der Korngrößen aller drei Zonen auf ein größeres Volumen hin, was er als echtes Zell- und Kernwachstum und nicht als funktionelle Kernschwellung im Sinne BENNINGHOFFs ansieht. M. HERRMANN (1963) weist sogar einen Zusammenhang zwischen Kerngrößenänderung und 17-OHCS-Ausscheidung nach. Außerdem besteht nach EICHNER (1956) eine Verbindung zwischen Elektrolythaushalt und NNM, da erhöhte Kochsalzzufuhr bei Ratten, ebenso wie eine Na-Mangel-Diät, eine Volumenänderung der NNM-Kerne gegenüber Normaltieren ergibt.

Bisher wurden Kernmessungen am Meerschweinchen hauptsächlich unter experimentellen Bedingungen durchgeführt, also im Hinblick auf Änderung des Rindenaufbaus; eine ontogenetische Betrachtung in Verbindung mit der Zellkerngröße ist bislang in der Literatur nicht erschienen.

MATERIAL UND METHODE

Von 9 Embryonaltieren (36., 40., 44., 48., 52., 56., 60., 63., 65. Embryonaltag) und von 16 männlichen Meerschweinchen im Alter von 1 Stunde, 1, 3, 5, 6, 10, 15, 21, 26, 28, 30, 35, 40, 45, 50 und 120 Tagen wurden die Nebennieren untersucht. Alle Tiere entstammen eigener Zucht, wurden gleichen Umweltsbedingungen (Stall, Temperatur, Futter) ausgesetzt, um Änderungen des normalen Zustandsbildes der NN zu vermeiden, wie sie von KOLLINER (1927) durch unterschiedliche Fütterung und KRANTZ (1951) durch exogene und endogene Faktoren, jedoch an anderen Species, beschrieben wurden.

Die Tiere wurden jeweils zur gleichen Tageszeit (9 Uhr) durch Dekapitation getötet, um vor allem tagesrhythmische Schwankungen (z. B. Einfluß glandotroper Hormone des Hypophysenvorderlappens auf die NNR und vegetative Regelung des NNM durch den Splanchnicus) bestmöglichst auszuschließen (BENGTSSON et al., 1939; BÄNDER, 1950b; KRANTZ, 1951).

Wie Untersuchungen WÜSTENFELDs (1957) zeigen, wird die Zell- und Kerngröße weitgehend von der Art des Fixierungsmittels, der -temperatur und -dauer sowie der Färbung beeinflußt. Es erfolgte daher für alle

herauspräparierten NN (bei embryonalen Tieren gemeinsam mit der Niere) die sofortige Fixierung nach Carnoy mit anschließender Weiterbehandlung bis zur Paraffineinbettung (n. ROMEIS, 1948); H.E.-Färbung der 10 µ dicken Schnitte.

Die Größe der runden Zellkerne wurde durch Bestimmung ihrer Durchmesser mit dem Zeißschen Okularschraubenmikrometer bei 1600facher Vergrößerung ermittelt. Um die Auswertung von Kalottenschnitten zu vermeiden, stellten wir jeden Kern scharf auf seinen größten Querschnitt ein. Pro Schicht (Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zona reticularis und Nebennierenmark) bestimmten wir jeweils 500 Kerne, deren Durchmesser variationsstatistisch aufgetragen und nach der 3σ-Methode (KOLLER, 1953) statistisch abgesichert wurden. Das Kernvolumen errechnet sich aus der geometrischen Formel $V = \frac{4}{3} r^3 \pi$. Insgesamt wurden 45 500 Zellkerne vermessen.

BEFUNDE

A) Nebennierenrinde

Bei der karyometrischen Untersuchung der NNR wurde in Anlehnung an WHITEHEAD (1938) und ITO (1952) bei foetalen Organen zwischen Außen- und Innenzone und bei postpartalen Organen zwischen Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis unterschieden. Nach BLOCH (1921) differenzieren sich die beiden foetalen Rindenschichten (Außenzone = AZ, Innenzone = IZ) in die postpartale Zona glomerulosa und Zona fasciculata, während die Zona reticularis erst im Laufe der postpartalen Ausreifung entsteht.

Die pro Stadium und Schicht gemessenen 500 Kerne reichen für einen variationsstatistischen Vergleich aus (PALKOVITS, 1961). Soweit an postpartalen Organen noch keine typische Reticularis-Struktur vorliegt (im Untersuchungszeitraum von 1 Std. post partum bis zum 6. Lebenstag) unterscheiden wir dennoch Zellkerne entlang der Rinden-Mark-Grenze von denen der eigentlichen Fasciculata (Tab. 1 und Abb. 1).

Zur Gegenüberstellung der einzelnen prae- und postnatalen Rindenabschnitte wurden die Gesamtergebnisse in unserer Tab. 2 zusammengefaßt.

Versuchs-tage	Außenzone (µ)	Variations-breite (µ)	Innenzone (µ)	Variations-breite (µ)	Innenzone / Außenzone
36. E.T.	6,22 -	5,27 - 7,16	6,68 +	5,69 - 7,69	1,07
40.	6,16 -	5,27 - 7,06	6,61 -	5,79 - 7,58	1,07
44.	6,15 +	5,27 - 7,06	6,60 +	5,79 - 7,48	1,07
48.	6,08 +	5,27 - 6,85	6,44 +	5,69 - 7,27	1,06
52.	5,91 +	5,06 - 6,85	6,21 +	5,37 - 7,06	1,05
56.	6,12 +	5,27 - 7,06	6,49 +	5,69 - 7,27	1,06
60.	6,21 +	5,48 - 7,16	6,85 -	5,90 - 7,69	1,10
63.	6,12 +	5,27 - 7,06	6,82 +	5,90 - 7,69	1,11
65.	5,95 +	5,06 - 6,95	6,06 +	5,27 - 7,06	1,02

Versuchstage	Z. Glomer. (µ)	Variationsbreite (µ)	Z. Fascic. (µ)	Variationsbreite (µ)	Z. Retic. (µ)	Variationsbreite (µ)	Z.F. / Z.G.	Z.F. / Z.R.
1 Std. p.p.	6,42 +	5,58 - 7,37	6,56 +	5,48 - 7,48	6,36 +	5,58 - 7,16	1,02	1,03
1. L.T.	6,51 +	5,69 - 7,48	6,89 -	6,00 - 7,79	6,67 -	5,79 - 7,58	1,06	1,03
3.	6,75 +	5,90 - 7,69	6,89 +	6,00 - 7,79	6,68 +	5,79 - 7,58	1,02	1,03
5.	6,31 +	5,58 - 7,16	6,71 -	5,89 - 7,69	6,21 +	5,48 - 7,16	1,06	1,08
6.	6,60 +	5,79 - 7,48	6,76 +	5,89 - 7,79	6,55 -	5,58 - 7,48	1,02	1,03
10.	6,40 +	5,37 - 7,37	6,95 -	6,11 - 7,90	6,50 +	5,58 - 7,37	1,09	1,07
15.	6,65 +	5,79 - 7,58	6,90 +	6,00 - 7,90	6,72 -	5,79 - 7,79	1,04	1,03
21.	6,43 +	5,58 - 7,27	6,79 -	6,00 - 7,69	6,75 -	6,00 - 7,69	1,06	1,01
26.	6,66 -	5,90 - 7,48	6,78 +	6,00 - 7,58	6,78 +	6,00 - 7,69	1,02	1,00
28.	6,63 +	5,79 - 7,37	7,23 +	6,53 - 8,21	7,06 +	6,11 - 8,00	1,09	1,02
30.	6,57 +	5,79 - 7,37	6,90 +	6,11 - 7,69	7,62 +	6,74 - 8,53	1,05	0,91
35.	6,40 +	5,69 - 7,16	6,82 +	6,11 - 7,69	6,84 +	6,00 - 7,69	1,07	0,99
40.	6,81 +	6,00 - 7,69	7,18 +	6,32 - 8,11	7,06 +	6,11 - 8,00	1,05	1,02
45.	6,65 +	5,90 - 7,37	6,83 +	6,11 - 7,58	7,36 +	6,53 - 8,21	1,03	0,93
50.	6,77 +	6,00 - 7,58	6,97 +	6,21 - 7,79	7,22 +	6,42 - 8,11	1,03	0,96
120.	6,48 +	5,79 - 7,27	7,29 +	6,53 - 8,21	6,81 +	6,00 - 7,69	1,12	1,07

Tab. 1: Kerndurchmessermittelwerte von je 500 Rindenkernen pro Schicht und Versuchstag. + (-) bedeutet statistisch (nicht) gesichert auf den jeweils nachfolgenden Wert. Die gebildeten Quotienten von Innen- und Außenzone sowie von Zona Fasciculata (Z.F.) zu Zona Glomerulosa (Z.G.) und zu Zona reticularis (Z.R.) zeigen ein relatives Verhältnis der Kerndurchmesser zwischen den einzelnen Zonen an.

	Anzahl n	mittl. Kern-Durchm. (µ)	Kern-Volumen (μ^3)	Variationsbreite (µ)	Häufigkeitsmaxima (µ)
Außenzone	4500	6,10	118,79	5,06 - 7,16	6,11; 6,32
Zona glom.	8000	6,57	148,41	5,37 - 7,69	6,53; 6,64
Innenzone	4500	6,53	145,72	5,27 - 7,69	6,53 ; 6,64 6,32
Zona fasc.	8000	6,90	171,92	5,48 - 8,21	6,85
Zona fasc. 10. -120. L. T.	5500	6,97	177,21	6,00 - 8,21	6,85
Innere Rinde 1 Std. p. p. bis 6. L. T.	2500	6,49	143,09	5,48 - 7,58	6,53
Zona retic.	5500	6,98	177,97	5,48 - 8,53	6,85; 7,16

Tabelle 2

Überblick über die Größe prae- und post-partaler Kernwerte in den einzelnen Rindenzonen

Wie aus Tab. 2 ersichtlich, sind foetale AZ-Kerne durchschnittlich um 0,47 µ = 7,7% kleiner als die der postpartalen Glomerulosa, wogegen der mittlere Durchmesser von IZ-Kernen nur um 0,37 µ = 5,67% von denen der Fasciculata abweicht. Stets, d. h. während des gesamten Versuchszeitraums vom 36. Embryonaltag (E. T.) bis zum 120. Lebenstag (L. T.), sind die Kerne der peripheren Rindenzone weniger voluminös als die der weiter markwärts gelegenen Bereiche (vgl. Abb. 1). Im einzelnen besagt dies, daß AZ-Kerne im Mittel um 0,43 µ und Glomerulosakerne um 0,33 µ kleiner sind als die der IZ bzw. Zona fasciculata.

In den postpartalen Organen verschieben sich die Streubreiten nur wenig nach rechts, d.h. zu einem größeren Durchmesser. Deutlicher wird jedoch die "Rechtsverschiebung" durch genaue Auswertung der Häufigkeitsverteilungen, deren Maxima nach JACOBJ (1925) als Ausdruck der vorherrschenden Kernklasse gelten. (Abb. 2).

So ist für Kerne der AZ ein Gipfel bei 6,11 /u und ein relatives Maximum bei 6,32 /u feststellbar. In der IZ bilden die Kerne gleichfalls ein angedeutetes Maximum bei 6,32 /u, außerdem einen breiten Gipfel, der von 6,53 bis 6,64 /u reicht.

Auffälligerweise bilden Glomerulosa-Kerne in der Häufigkeitsverteilung denselben flachen Gipfel von 6,53 bis 6,64 /u wie IZ-Kerne, während für die gesamte Fasciculata eine Gauß' sche Normalverteilung mit nur einem Maximum bei 6,85 /u besteht.

Um das Kernwachstum in der gesamten Entwicklungsperiode genauer verfolgen zu können, haben wir die oben beschriebene summarische Häufigkeitsanalyse zeitlich nochmals unterteilt (Abb. 3 und 4),

a) vom 36. E.T. - 52. E.T.
b) vom 56. E.T. bis zur Geburt
c) von 1 Std. p.p. - 6. L.T.
d) vom 10. L.T. - 120. L.T.

Diese Aufschlüsselung zeigt, daß AZ-Kerne (Abb. 3, Kurven Ia-Id) bis zur Geburt keine ausgeprägte Durchmesserzunahme erfahren. Bis zum 52. E.T. bilden sie nur ein Maximum bei 6,11 /u. Vom 56. E.T. bis zur Geburt werden bei 6,00 und 6,32 /u (Mittel 6,16 /u) zwei Gipfel nachweisbar. Erst nach der Geburt nehmen die Kern-

durchmesser bis zum 6. L. T. zu. Zwar bestehen noch, wie 2 Wochen praenatal, zwei deutliche Gipfel, die jedoch eine auffallende "Rechtsverschiebung" bis 6,42 bzw. 6,64 µ erfahren haben. Nach der ersten Lebenswoche herrscht in der Glomerulosa nur noch eine Kernklasse bei 6,53 µ vor.

Dagegen ist bei IZ-Kernen (Abb. 4, Kurven IIa-IId) die stärkste Durchmesserzunahme bereits in den letzten beiden Wochen vor der Geburt festzustellen; während bis zum 52. E. T. noch zwei Maxima bei 6,32 und 6,53 µ vorliegen, wird vom 56. E. T. an nur noch eine Kernklasse mit dem Mittelwert von 6,74 µ gebildet. Sie ist bis zum 6. L. T. nachzuweisen. Ab 10. L. T. erfolgt nochmals eine geringe "Rechtsverschiebung" auf 6,85 µ.

Diese zeitliche Aufgliederung der gesamten Häufigkeitsverteilung zeigt, daß der Entwicklungs- und Reifungsprozeß des Rindenorgans mit einer Vergrößerung des Kerndurchmessers vergesellschaftet ist; dabei verhalten sich die Rindenzonen allerdings unterschiedlich.

Innen- und Außenzone sind am 36. E. T. (= 35 mm SSL), dem Beginn unserer Untersuchungen, allein schon durch die stärkere Basophilie des peripheren Rindenanteils gut voneinander zu unterscheiden. ITO (1952) gelang diese Trennung bereits an 30 mm langen Foeten. Die vom postpartalen Organ gewohnte Cytoarchitektur fehlt in den beiden Zonen völlig. Die meist ovalen oder länglichen AZ-Kerne mit "unregelmäßigem Karyolemm" (WALLRAFF, 1949) liegen in dieser frühen Entwicklungsphase dicht gepackt unter einer schmalen Organkapsel. Zellgrenzen sind nicht zu erkennen. Das Kernbild der IZ ist hingegen aufgelockerter und runde Kerne überwiegen. Unreife

Markzellen durchsetzen das Rindenparenchym. Ab 52. E.T., einem Zeitpunkt, wo erstmals das Mark ein in sich geschlossenes Organ bildet, erfahren auch die Rindenzellen eine strukturelle Umgestaltung: so werden in der AZ die Zellen, deren Grenzen sichtbar geworden sind, durch Bindegewebe in kleine Gruppen unterteilt und damit gegen die IZ abgrenzbar.

Wie aus unserer Tab. 1 zu ersehen ist, (vgl. auch Abb. 1) werden die Kerne beider foetaler Rindenzonen bis zum 52. E.T. hin kleiner. Mit fortschreitender Strukturierung ist jedoch eine erneute Durchmesserzunahme bis zum 60. E.T. auf die größten foetalen Werte überhaupt festzustellen (6,21 /u für AZ und 6,85 /u für IZ). Von der kurz vor der Geburt (65. E.T.) einsetzenden Durchmesserabnahme sind die Kerne der innersten Rinde, wie schon am 52. E.T., stärker betroffen und erreichen zu diesem Zeitpunkt mit 6,06 /u nahezu die Werte der Außenzone. Post partum steigt der mittlere Durchmesser bei Kernen der AZ bis zum 3. L.T. (6,75 /u) an, während Fasciculatakerne erst nach 24 Std. p.p. erneut eine markante Vergrößerung auf 6,89 /u erfahren. Diese Kerngröße bleibt bis zum 3. L.T. konstant, überschreitet den Wert des 60. E.T. (6,85 /u) jedoch nicht signifikant. Bereits am 5. L.T., zum Zeitpunkt der physiologischen Involution, nehmen Glomerulosakerne erneut bis auf 6,31 /u und die der Fasciculata bis auf 6,71 /u ab. Danach unterliegen Glomerulosakerne in 4 - 6tägigen Abständen beinahe rhythmischen Schwankungen. Nie mehr werden aber foetale Werte erreicht. Fasciculatakerne sind nach dem 6. L.T. differenten Größenschwankungen unterworfen und erreichen am 28. L.T. ihren größten Durchmesserschnitt mit 7,23 /u. Einen ähnlichen Kernwert erhielten wir beim adulten Tier mit 7,29 /u.

Einen gegenüber den bisher beschriebenen Zonen gesonderten Rindenteil bildet die "innerste Schicht" des Rindenorgans, aus der sich erst im Laufe des postnatalen Lebens die Zona reticularis entwickelt. Der Zeitpunkt ihrer vollen Ausbildung wird unterschiedlich beschrieben, da sie sowohl art- als auch geschlechtsspezifisch zu einem recht differenten Zeitpunkt entstehen soll. Die vor ihrem Auftreten entlang der Rinden-Mark-Grenze gemessenen Zellkerne erreichen von 1 Std. post partum bis zum 6. L. T. (Tab. 2) mit 6,49 /u einen mittleren Durchmesser, wie er etwa foetalen IZ-Werten (6,53 /u) entspricht; auch die Häufigkeitsmaxima sind mit 6,53 /u identisch (Abb. 2).

Am 5. L. T. erfolgt an diesen zentralen Kernen der Rinde eine Durchmesserabnahme bis auf 6,21 /u. Es war schwierig, gerade an diesem Tag eine genaue Grenze gegen die Fasciculata-Zellen zu ziehen, da einzelne Zellen, die "Schaumzellen" BLOCHs (1921), ihre Membranen aufgelöst hatten und Kerne sowie ganze Zelltrümmer in den weiten Sinus entlang des Markes verteilt waren (MULON, 1905). Am 6. L. T. ist die Involution morphologisch nicht mehr nachweisbar. Wir konnten, obwohl bereits eine stärkere Acidophilie an den zentralen Zellen auftrat, noch keine typische Reticularis-Struktur finden.

Die Reticularis wird an unserem Material erstmals am 10. L. T. in 2 bis 3 Zellreihen um das Markorgan sichtbar. Von nun an ist eine deutliche Zunahme des Reticularis-Anteils am gesamten Rindenorgan feststellbar. Auch die Kerne werden größer und übertreffen am 30. L. T. mit 7,62 /u sogar die der Fasciculata (Abb. 1).

Auch hier zeigt sich, wie schon zwischen IZ-Kernen und denen der "innersten Rindenzellen", eine enge Beziehung zwischen Reticularis

und Fasciculata. Kerne beider Rindenzonen erreichen vom 10. bis 120. L. T. mit 6, 97 bzw. 6, 98 /u denselben Durchmesserwert; auch die Maxima der Häufigkeitskurven sind mit 6, 85 /u genau identisch. Daneben ist in der Reticularis noch eine Kernklasse mit 7, 16 /u durch ein relatives Maximum festzustellen (Tab. 2).

Einen zusammenfassenden Überblick über die Kerngrößenänderungen der einzelnen Rindenzonen in verschiedenen Entwicklungsabschnitten gibt Abb. 6 wieder. Für die Foetalzeit wurden jeweils drei Versuchsstadien zusammengefaßt und ebenfalls drei Perioden der postpartalen Entwicklung gegenübergestellt. Das adulte Vergleichstier ist getrennt geführt.

Die gebildeten Quotienten in Tab. 1 veranschaulichen das relative Kerngrößenverhältnis der einzelnen Zonen untereinander.

B) Nebennierenmark

Wie unserer Tabelle 3 zu entnehmen ist, beträgt der mittlere Durchmesser von 4500 foetalen Markkernen 6, 34 /u und der von 8000 gemessenen postpartalen Kernen 6, 91 /u, die somit um 0, 57 /u = 8, 99% größer sind. Die Normalverteilung der Kerndurchmesser zeigt bei den foetalen Kernen eine Variationsbreite von 5, 27 /u bis 7, 37 /u, bei der postpartalen jedoch zwischen 5, 48 und 8, 43 /u. Dabei sind die Kernwerte der Messungen 1 Stunde post partum und des 5. Lebenstages einbezogen, Zeitpunkte, an denen noch Mittelwerte wie aus der foetalen Periode vorliegen (Tab. 3). Diese Verteilungskurven weichen in ihrem Lauf deutlich voneinander ab (Abb. 8). Während die Kurve aus der Foetalzeit ein Maximum bei 6, 32 /u mit zwei "Nebengipfeln" bei 6, 11 /u und 6, 53 /u besitzt, weist die postpartale Kurve lediglich ein Häufigkeitsmaximum bei 6, 85 /u mit einem Excess innerhalb des abfallenden Schenkels auf. Die Ausreifung des Markorgans ist, wie erwähnt, mit der Geburt keineswegs beendet (BLOCH, 1921). Wir haben deshalb zwischen den Kernen von der 1. Std. post partum bis zum 10. Lebenstag (Abb. 8 = Verteilungskurve I) sowie den Kernen älterer Organe (= Verteilungskurve II) nochmals differenziert. Dabei ergab sich, daß die Verteilungskurve I zwei deutliche Maxima bei 6, 32 /u bzw. 6, 64 /u und die Verteilungskurve II gleichviel Maxima bei 6, 85 und 7, 16 /u besitzt.

In unserem frühesten Untersuchungsstadium, dem 36. Embryonaltag (= 35 mm SSL), hat die Einwanderung von Vorstufen der Phäochromocyten aus dem am dorsomedialen Rand der Rindenanlage liegenden sympathischen Ganglion bereits eingesetzt. Die Markzellen liegen somit in kleinen spärlichen Haufen innerhalb des Rindengewebes

Versuchstage	mittl. Kerndurchmesser (µ)	Variationsbreite (µ)
36. E.T.	6,14 +	5,27 - 7,06
40.	6,33 +	5,37 - 7,16
44.	6,49 +	5,69 - 7,37
48.	6,26 +	5,37 - 7,16
52.	6,35 +	5,37 - 7,27
56.	6,44 -	5,48 - 7,27
60.	6,39 -	5,48 - 7,27
63.	6,35 +	5,37 - 7,27
65.	6,26 +	5,27 - 7,37
Mittelwert	6,34 +	5,27 - 7,37
1 Std. p.p.	6,43 +	5,48 - 7,37
1. L.T.	6,75 -	5,90 - 7,69
3.	6,76 +	5,90 - 7,69
5.	6,41 +	5,58 - 7,37
6.	6,71 -	5,79 - 7,79
10.	6,72 +	5,79 - 7,58
15.	7,07 +	6,11 - 8,11
21.	6,95 +	6,11 - 7,90
26.	7,17 +	6,21 - 8,21
28.	7,03 +	6,21 - 7,90
30.	7,39 +	6,53 - 8,43
35.	6,87 -	6,11 - 7,79
40.	6,88 +	6,00 - 7,79
45.	7,29 -	6,42 - 8,32
50.	7,33 +	6,42 - 8,32
120.	6,80 +	6,00 - 7,58
Mittelwert	6,91 +	5,48 - 8,43

Tab. 3: Prae- und postpartale NNM-Kerne. Mittlerer Durchmesser von jeweils 500 Kernen. +(-) bedeutet statistisch (nicht) gesichert auf den jeweils nachfolgenden Wert.

verstreut. Ihre Kerne sind zum größten Teil unrund, haben spindelförmige oder eckige Formen. Da solche für unser Meßverfahren nicht gut brauchbar sind, mußten wir uns auf die wenigen runden und meist sehr kleinen Kerne beschränken. Daraus resultiert der minimale Durchmesser-Mittelwert dieses foetalen Versuchsergebnisses (Tab. 3).

Um den 40. und 44. Embryonaltag liegen die nun schon größeren Markinseln im Rindengewebe verteilt. Die zuvor länglich-ovalen Kerne scheinen sich mehr und mehr abzurunden. Aus der raschen Zunahme der Mittelwerte ist zu schließen, daß in dieser Entwicklungsphase ein deutliches Zell- und Kernwachstum stattfindet. Der Tabelle 3 gemäß nimmt die Streubreite der Kerndurchmesser erst ab 56. Embryonaltag zu den größeren Kernen hin zu, an einem Zeitpunkt, bei dem erstmals ein geschlossenes Markgewebe vorliegt und nur noch vereinzelt Markzellen in der Rinde angetroffen werden. Mark- und Rindenkerne zeigen kurz vor der Geburt insofern ein analoges Verhalten, als ihre mittleren Durchmesser signifikant kleiner werden.

1 Std. nach der Geburt ist der mittlere Kerndurchmesser zwar gegenüber dem 65. Embryonaltag deutlich angestiegen, aber mit 6,43 /u noch der Foetalzeit zuzuordnen. Damit ist ein gleitender, vom Geburtsvorgang unbeeinflußter Kerngrößenübergang aus der Foetalzeit in die Neugeborenenperiode erkenntlich.

Bereits 24 Stunden p.p., in der Umstellung auf hormonelle Eigenregulation, steigt der mittlere Kerndurchmesser an. Mit 6,75 /u wurde ein Wert ermittelt, der foetal zu keiner Zeit bestand. Bis

zum 3. Lebenstag bleiben Durchmesser und Volumen annähernd konstant und erfahren am 5. Lebentag, wiederum parallel zu Rindenkernen, eine Verkleinerung. Zu diesem Zeitpunkt wird die bei Meerschweinchen-Nebennieren nicht so ausgeprägt auftretende physiologische Involution innerster Rindenschichten histologisch sichtbar (Abb. 14). Zur Bestätigung dieser Durchmesserverminderung haben wir jeweils 500 Kerne zweier verschiedener Tiere gemessen und kamen zu dem gleichen Ergebnis, nämlich der Volumenabnahme auf wiederum foetale Durchschnittswerte. Vom 6. Lebenstag an steigt der mittlere Kerndurchmesser erst allmählich an und erreicht am 15. Tag einen höheren Ausgangswert. Der größte mittlere Durchmesser wurde am 30. Lebenstag mit 7,39 µ gemessen, während Markkerne eines 120 Tage alten Tieres nur durchschnittlich 6,80 µ erreichen (Abb. 7).

DISKUSSION

A) Nebennierenrinde

Embryonales Wachstum und Organausreifung können in ihrem Verlauf durch metrische Methoden beobachtet werden. So zeigen beispielsweise SCHUMACHER et al. (1965) an Goldhamster-, STAEMMLER (1953) sowie DHOM u. Mitarb. (1958) an menschlichen Nebennieren eine Vermehrung der Organsubstanz im Ablauf der Ontogenese durch gravimetrische Untersuchungen.

Der Zellkern ist an Wachstum und Funktionsleistung unmittelbar beteiligt. Durch seine differente Größe bei Änderungen im Zellmilieu bildet er einen idealen Indikator. Folglich müßte durch karyometrische Bestimmung nicht nur das Ausmaß der Belastung (BENNINGHOFF, 1950/51), sondern auch die Entwicklung eines Organes zu verfolgen sein. - Da das histologisch-strukturelle Bild der NNR von unterschiedlichen Parenchymzellformen bestimmt wird, die eine Zonierung des Organes ermöglichen, haben sich auch die Untersuchungen zwangsläufig an die morphologisch gegebene Rindeneinteilung zu halten.

WERMEL und IGNATJEWA (1932) errechneten an menschlichen Interrenalorganen ein Volumenverhältnis von 1 : 2 : 4 für embryonale sowie Glomerulosa- und Fasciculatakerne. Dagegen treten beim Meerschweinchen nach FREERKSEN (1933) keine Kerngrößenunterschiede zwischen foetalen und postpartalen Nebennierenrinden auf. Aus unseren Befunden ist zu ersehen (Tab. 1 und Abb. 1), daß peripher gelagerte Kerne kleiner sind als weiter zentral liegende; außerdem ist der mittlere Kerndurchmesser der Glomerulosa und

Fasciculata um 7, 7% bzw. 5, 67% größer als der ihrer korrespondierenden Außen- bzw. Innenzone. Die Kernvolumina aller vier Rindenzonen (Außenzone, Innenzone; Zona glomerulosa, Zona fasciculata) verhalten sich wie 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1, 5.

Analogieschlüsse über Durchmesserdifferenzen von foetalen und postpartalen Kernen sind nicht ohne weiteres von einer Species auf die andere übertragbar. Für das Rindenorgan zeigt sich hier, wie noch darzulegen sein wird, eine zumindest annähernde Parallele zwischen Mensch und Meerschweinchen.

JACOBJ (1931) beschreibt Fasciculata- und Reticularis-Kerne (Mensch) als gleich groß (6, 5 /u), fand aber auch Kerne mit 9 bzw. 8, 5 /u. Bei Glomerulosakernen lassen seine Untersuchungen ein breites Häufigkeitsmaximum von 6 bis 6, 5 /u erkennen. Wie sich aus unserem Material ergibt (Abb. 2), besitzen Fasciculata und Reticularis (Meerschweinchen) dieselben Maxima bei 6, 85 /u; weiterhin treten vermehrt Kerne mit 7, 16 /u in der Reticularis auf, wie der Exceß im abfallenden Schenkel der Kurve in Abb. 2 deutlich macht. Selbst die mittleren Kerndurchmesser beider Rindenschichten stimmen in der Beobachtungsperiode vom 10. - 120. Lebenstag (L. T.) mit 6, 97 bzw. 6, 98 /u angenähert überein. Glomerulosakerne bilden genauso ein verbreitertes, von 6, 53 bis 6, 64 /u reichendes Maximum. Erst die Aufteilung in einzelne Entwicklungsphasen zeigt, daß dieser verbreiterte Gipfel nur in den ersten 6 Lebenstagen vorhanden ist. Hier erstreckt er sich von 6, 42 bis 6, 64 /u, im Mittel 6, 53 /u. Dieser Durchschnittswert kennzeichnet den typischen Glomerulosakern am über 10. L. T. alten Organ (Abb. 3 Kurve Id).

Vergleicht man diese zuletzt aufgeführten Ergebnisse der postpartalen Rinde mit denen der foetalen, so wird eine schrittweise, mit der Reifung einhergehende Durchmesserzunahme deutlich, wenn auch die foetalen Rindenzonen unterschiedliche Tendenzen zeigen.

Außenzonenkerne erfahren vom 36. Embryonaltag (E. T.) bis zur Geburt keine bemerkenswerten Vergrößerungen (Abb. 3). In den letzten zwei praenatalen Wochen tritt bereits ein verbreitertes Maximum von 6,00 bis 6,32 /u auf (im Mittel 6,16 /u), das, wie schon erwähnt, in seiner Form auch in den ersten 6 L. T. nachweisbar bleibt, während bis zum 52. E. T. ausschließlich ein Kerntyp mit 6,11 /u in der AZ vorherrscht. Umgekehrt bilden IZ-Kerne vom 56. bis 65. E. T. nur ein einziges Maximum bei 6,74 /u, das bis eine Woche post partum in seinem Wert unverändert vorliegt. Vom 36. E. T. bis zum 52. E. T. sind dagegen zwei Gipfel bei 6,32 und 6,53 /u ausgeprägt (Abb. 4 Kurven IIa-IIc).

Durch diese Rechtsverschiebung der Häufigkeitsmaxima manifestiert sich offenbar eine kontinuierliche Entwicklung der Kerne, wie die Konstanz der Variationsbreite beweist (Tab. 1). Bei pharmakologisch, also exogen belasteten Tieren müßte nämlich die Basisbreite schmäler werden und die Kurven in den einzelnen Versuchsstadien zunehmend hochgipfeliger verlaufen, wie die Untersuchungen von BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI (1951) zeigen. Wenn dennoch an Hand der Häufigkeitsanalyse die Durchmesserzunahme im Wachstumsverlauf sprunghaft auftritt, so ist dies entweder auf die Zusammenfassung einzelner Entwicklungsstufen zurückzuführen, oder aber durch den Einfluß der ggf. periodisch gesteigerten Zellfunktion bedingt.

Die Nebenniere bildet ein notwendiges Glied im Wirkungskreis des Gesamt-Endocriniums und ihre Rinde ist dem direkten Einfluß corticotroper Hormone des Hypophysenvorderlappens unterworfen (TONUTTI, 1941; ROTTER, 1949; KRACHT, 1963). Weiterhin finden in der Foetalzeit besonders die placentaren (ROTTER, 1949) und die noch nicht völlig geklärte Steuerung der mütterlichen Hormone Beachtung (STAEMMLER, 1953).

Da, wie erwähnt, eine direkte Beziehung zwischen Kerngröße und Funktion besteht, gibt der Nucleus Auskunft über den Grad der Belastung (BENNINGHOFF, 1950/51; BOGUTH et al. 1951). Somit ist auch ohne Analyse der am Stoffwechsel beteiligten Substrate, wie sie DHOM u. Mitarb. (1958) verlangen, eine Aussage über Beginn und Höhe der Funktionsleistung möglich. Selbst die an sich geringe Eigeninkretion an hypophysektomierten Tieren wird damit nachweisbar (BOGUTH et al., 1951).

In der frühen Foetalzeit besteht das Interrenale in seinen Rindenzonen aus Proliferationszellen. Das von HETT (1925) beschriebene Appositionswachstum stimmt mit unseren Ergebnissen durchaus überein: die Kurven der mittleren Kerndurchmesser verlaufen bis zum 44. E. T. parallel (Abb. 1), wie der errechnete Quotient in Tab. 1 zeigt; entsprechend ist auch die Häufigkeitsverteilung vielgipfelig. (Abb. 5).

Trotz der engen Verzahnung ist der Übergang von AZ zu IZ am Kernbild zu verfolgen. Es kommt zur Ausbildung einer regelrechten Übergangszone von den peripheren und dicht gepackten, meist polymorphen Kernen zu einer mehr einheitlichen ellipsoiden bis

runden Form in zentraleren Bereichen. Die Kerne dieser von DHOM et al. (1958) als Transformationszone bezeichneten Schicht dürften das mit 6, 32 /u in beiden Rindenzonen auftretende relative Häufigkeitsmaximum bewirken (Abb. 2). Da die einzelnen Untersuchungsstadien Zustandsbilder eines dynamischen Entwicklungsvorganges wiederspiegeln, glauben wir, daß die Kerndurchmesserabnahme in beiden foetalen Rindenzonen vom 36. bis 52. E. T. auf einen morphologisch faßbaren Ruhezustand zurückzuführen ist, wie er von JACOBJ (1925) beschrieben wird. Gerade am 52. E. T. hat nämlich die Nebenniere eine vorläufige Reifung erfahren. Das Mark tritt erstmals als ein in sich geschlossener NN-Anteil auf und in der Rinde erfolgt eine Trennung von AZ und IZ dadurch, daß die peripheren Zellen von Bindegewebe umhüllte Haufen bilden, wie sie von der Glomerulosa her bekannt sind. (Abb. 12).

Daß die NNR bereits während der Gravidität eine Funktionsfähigkeit ähnlich dem inkretorischen Pankreas-Anteil besitzt, konnten BILLMANN und ENGEL (1939) am Tierexperiment nachweisen. Demnach ist der Beginn einer Inkretbildung (NNR des Hundes) mit dem zweiten Drittel der Tragzeit anzunehmen. Zu demselben Ergebnis kommen DHOM u. Mitarb. (1957) für die Innenzone menschlicher NNR, während die Außenzone noch Proliferationszone bleibt und erst im letzten Trimenon der Schwangerschaft ebenfalls eine spezifische Funktion ausübt. Dagegen betonen STAEMMLER (1953), KLOOS und STAEMMLER (1953/54) sowie STENZ (1956), daß eher der Außenzone eine Funktionsbereitschaft zukommt, während sich die Innenzone bis zur Involution wenig ändern soll.

Unabhängig davon, welche der foetalen Rindenzonen eine Aktivität aufweisen, zumindest muß eine Funktionsbereitschaft des inkretori-

schen Organes vorhanden sein, um nach Wegfall der extrafoetalen Steuerungsmechanismen von Placenta und mütterlichen Hormonen das Leben des Neugeborenen zu erhalten (STAEMMLER, 1953; WINKLER und BINDER, 1939).

Nach ROTTER (1949) stimuliert das placentare Choriongonadotropin die Innenzone, die dadurch eine mächtige Entfaltung erfährt, während die Außenzone erst unter dem corticotropen Einfluß des HVL post partum durch eine Zunahme imponiert. Diese Überlegungen stehen mit unseren Ergebnissen in gutem Einklang, denn IZ-Kerne werden nach dem 52. E. T. im Ablauf einer Woche zunehmend größer und erreichen am 60. E. T. mit 6,85 /u den größten mittleren Durchmesser der Foetalzeit überhaupt. Dagegen verweilen die Kerne der AZ weiterhin bis zur Geburt auf dem foetalen Niveau, um allerdings bereits 1 Std. nach der Geburt eine deutliche Durchmesserzunahme zu erfahren, die am 3. L. T. sogar 6,75 /u erreicht. (Abb. 1).

Einer Klärung bedarf die am 65. E. T. beobachtete Kernverkleinerung, die in der IZ mit 6,06 /u fast dem AZ-Wert entspricht. Wie BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI (1951) feststellten, reduziert sich an hypophysektomierten Meerschweinchen innerhalb von fünf Wochen das Kernvolumen in der äußeren Fasciculata um 30% gegenüber Normaltieren. Vergleicht man die durchschnittlichen IZ-Volumina des 60. und 65. E. T. (168,21 /u^3 bzw. 116,47 /u^3), dann ist sogar eine Differenz von mehr als 44% zu eruieren. Dieser extreme Unterschied innerhalb von 5 Tagen ist daraufzurückzuführen, daß dem foetalen Interrenale nur eine zeitlich begrenzte Funktionstätigkeit verbleibt. Daneben ist auch der verminderte placentare Einfluß auf die Innenzone gegen Ende der Tragzeit zu berücksichtigen.

Nach ROTTER (1949) wird die bleibende Rinde in der ersten Phase des postpartalen Lebens nur von Fasciculata gebildet, aus der sich peripher die Glomerulosa und zentral die Reticularis durch bindegewebige Abschnürung entwickeln sollen. Somit wäre, wie schon WALLRAFF (1949) und da COSTA (1953) betonen, die Fasciculata-Zelle als der ursprüngliche Zelltyp anzusehen, und TONUTTIs (1942) Transformationstheorie fände seine Bestätigung. Wir konnten in Übereinstimmung mit HETT (1925) jedoch feststellen, daß eine typische Glomerulosa-Struktur bereits zur Geburt vorliegt. Auch ist bei dieser "Einzelltheorie" zu berücksichtigen, daß der Glomerulosa eine spezifische Funktion in der Steuerung des Mineralhaushaltes zukommt (BACCHUS, 1950; SCHARF et al. 1962). ROTTER (1949) vermutet sogar, wie schon POLL (1933), eine Beziehung zwischen Reticularis und den Geschlechtsdrüsen.

Unsere Befunde zeigen, daß sich die drei Hauptzelltypen des postpartalen Rindenorganes in ihren Kerngrößenänderungen unterschiedlich verhalten (Abb. 1) und keineswegs synchron verlaufen, wie nach der Theorie der progressiven und regressiven Transformation zu erwarten steht. Auch KRACHT (1963) betont, daß der ACTH-Einfluß auf die Zona fasciculata deutlich stärker als auf die Zona glomerulosa ist.

In Anlehnung an ROTTERs (1949) "Lebenskurve der menschlichen NNR" sind die marknahen Rindenzellen bis zum 6. L. T. tatsächlich Innenzonenzellen gleichzusetzen, wie sie an 36 bis 52 Tage alten Foeten gefunden werden: die Kerne beider Zelltypen erreichen mit 6,51 bzw. 6,49 /u annähernd den gleichen mittleren Durchmesser und stimmen in der Häufigkeitsverteilung mit einem

Maximum bei 6,53 µ völlig überein (Tab. 2 und Abb. 2). Weiterhin reagieren Kerne der innersten Zellen bis zur Involution mit denselben Durchmesserschwankungen, wie die der IZ entstammenden Fasciculatazellen (Abb. 1). Demnach ist eine enge Beziehung in der Genese von Fasciculata und Reticularis anzunehmen.

STAEMMLER (1953) beschreibt beim Menschen eine erhöhte Corticoid-Ausscheidung am 2. L. T., wie sie in ihrer Höhe erst wieder in der 3. Lebenswoche erreicht wird. Seiner Meinung nach ist diese Ausscheidung dem vermehrten Zellabbau während der Involution zuzuschreiben, da das HVL-NNR-System zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht voll funktionsfähig sei und erst ab 6. L. T. in seiner Aktivität eine Parallele zum Corticoidgehalt im Harn aufweise. Wir glauben, daß diese vermehrte Ausscheidung auf die Anlage eines Hormondepots unter placentarer Steuerung zurückzuführen ist, das beim Meerschweinchen in der IZ gebildet wird. Unter der Geburt und in den ersten Lebensstunden entleert sich der Hormonspeicher. Da er auf Grund der kurzen foetalen Funktionsbereitschaft (56. bis 63. E. T.) nicht sehr groß sein kann, erfolgt bereits nach 24. Std. p. p. eine mittlere Durchmesserzunahme, die bis zum 3. L. T. konstant bestehen bleibt, aber mit 6,89 µ den Wert des 60. E. T. kaum übertrifft. Gerade dieses Verhalten spricht für den noch mangelnden hypophysären Steuerungseinfluß.

Der Zeitpunkt der physiologischen Rindeninvolution ist morphologisch an der Meerschweinchen NN nur am 4. und 5. L. T. nachzuweisen; sie ist auch nicht so deutlich wie beim Menschen ausgeprägt (HETT, 1925). Die Degeneration umfaßt lediglich die 3 - 5

innersten Zellschichten in der Rinde, die in den weiten Sinus entlang der Rinden-Mark-Grenze teilweise als "ganze Zelltrümmer" zu sehen sein sollen (MULON, 1905).

Neben der durch Cytolyse bedingten Kernverkleinerung in den Degenerationszellen sind auffallend auch die Kerne der übrigen Rinde und ebenso das NNM von einer Durchmesserverminderung betroffen. Die von STAEMMLER (1953) erkannte Beziehung zwischen Einschmelzungsprozeß während der Involution und einer hohen 17-Keto-Steroidausscheidung (vgl. STRÖDER et al., 1952) deutet daraufhin, daß der Zellverlust als holokrine Sekretion angesehen werden kann (MULON, 1905; EHRENBRAND, 1954). Beschränkend auf die innersten Zellen schließen wir uns der Annahme STAEMMLERs (1953) an, denn noch am 6. L. T., zu einem Zeitpunkt, da die degenerativen Vorgänge bereits nicht mehr nachweisbar sind, erreichen die mittleren Kerndurchmesser von Glomerulosa und Fasciculata kleinere Werte als vor der Involution. Erst am 10. L. T. ist eine Vergrößerung von Fasciculata-Kernen bis auf 6,95 µ im Mittel zu erkennen, ein Durchmesser, wie er bis dahin noch nicht erreicht wurde. Gerade an diesem Tag sahen auch wir, ebenso wie ITO (1952), die ersten typischen Reticulariszellen als schmalen Saum entlang der innersten Rinde.

Es wäre verkehrt, nach völliger Ausbildung der drei Zonen in der verbleibenden Rinde jede für sich in Abhängigkeit einer unterschiedlichen funktionellen Bedeutung zu betrachten. Es sind nämlich, im Gegensatz zu Igel - (LINDNER, 1966) und Ratten - NN - Organen (PROPST und MÜLLER, 1966), beim Meerschweinchen, wie SHERIDAN und BELT (1964) elektronenmikroskopisch nachweisen

konnten, in den Zellen aller drei Rindenschichten nur Mitochondrien des Crista-Typus vorhanden, die sich einzig in der Ausbildung ihrer innersten Membran, dem Sitz der Fermente für die Steroidsynthese, unterscheiden. Damit werden die verschiedenen Corticoide, wie TONUTTI (1953) betont, von den Zellen je nach deren Fermentsystem synthetisiert. Dennoch können wir TONUTTIs (1953) Feststellung nicht folgen, daß das Interrenale nur einen einzigen Zelltyp aufweisen soll. Selbst wenn man berücksichtigt, daß der ACTH-Einfluß für die einzelnen Rindenabschnitte nicht adäquat ist (KRACHT, 1963), zeigt die Kerngröße der einzelnen Zonen an exogen unbelasteten Tieren zu unterschiedliches Verhalten.

Daß das Rindenorgan auch nach dem Involutionsprozeß noch nicht seine vollständige Ausreifung erfahren hat, beweist, neben der Rechtsverschiebung der Häufigkeitsmaxima in Fasciculata und Reticularis, besonders der weitere Durchmesseranstieg nach dem 6. L. T.. Erst nach etwa 4 Wochen post partum kann das Wachstum als abgeschlossen gelten. Dabei wird, zieht man die um diesem Termin größten Durchmessermittelwerte als Ausdruck des Reifungsgrades heran, ebenfalls eine Autonomie der einzelnen Zonen deutlich. (Abb. 1). Glomerulosa, Fasciculata und Reticularis erreichen ihren größten durchschnittlichen Kerndurchmesser an verschiedenen Tagen, was verständlich erscheint, wenn man berücksichtigt, daß die Vielzahl der Corticoide keinesfalls synchron benötigt wird.

Am 28. L. T. ermittelten wir für Fasciculatakerne mit 7, 23 /u einen annähernd gleichen Wert wie am adulten Tier (7, 29 /u). BOGUTH et al. (1951) geben bei ihren experimentellen Untersuchungen für

Kerne der äußeren Fasciculata ein Volumen von durchschnittlich 233 $/u^3$ für Normaltiere an. Inwieweit dabei endogene und exogene Einflüsse berücksichtigt wurden, ist nicht zu erfahren. Wir erzielten ein Volumen von 231,55 $/u^3$ am 30. L. T. allerdings nicht an Fasciculata-, sondern an Reticulariskernen. Mit 7,62 /u mittlerer Durchmesser entspricht das dem größten Rindenwert überhaupt. LINDNER (1966) verwies an Hand der Mitochondrienstruktur und -zahl bei Igel-NNR darauf, daß der Zona Reticularis eine ausgeprägte funktionelle Bedeutung zukommt, während bisher neben den diametralen Aussagen über diesen Rindenabschnitt als akzessorische Geschlechtsdrüse die Reticularis vielmehr als Degenerationszone betrachtet wurde (HOERR, 1931; ITO, 1952). Einschränkend wies WALLRAFF (1949) darauf hin, daß aus der verstärkten Tannophilie der Reticularis zwar auf eine Zellrückbildung zu schließen sei, an den Kernen hingegen konnte er keinerlei Zeichen eines Zelluntergang es erkennen. Wir fanden zwar vereinzelt degenerierende Zellen, ihre geringe Zahl berechtigt jedoch nicht zu der Aussage, die gesamte Reticularis als Abbauzone zu bezeichnen. Die großen Durchmesserwerte deuten vielmehr darauf hin, daß die Zona reticularis einer hohen Funktionstätigkeit fähig ist. Am adulten Tier weisen die Reticulariskerne (im Gegensatz zur Fasciculata) zwar keine weitere Durchmesserzunahme auf, was nach unserer Meinung an der allgemeinen Anpassung des HVL - NNR - System an die funktionelle Beanspruchung liegt. Gleichzeitig wird damit eine Funktionsreserve erzielt.

Dasselbe Verhalten wie die Reticulariskerne an 120 Tage alten Organen zeigen die Kerne der Zona glomerulosa. Mit 6,48 /u im Mittel sind die Durchmesser signifikant kleiner als am 40. L. T. (6,81 /u). Den morphologischen Beweis einer Inkrettätigkeit glaubt ITO (1952)

an den von ihm erwähnten und von SHERIDAN und BELT (1964) elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Karyolemm-Invaginationen zu sehen. Trotz des von vornherein geringen ACTH-Einflusses auf die Glomerulosa ist diesen peripheren Rindenzellen eine Verbindung zum K-Na-Stoffwechsel nicht abzusprechen (BACCHUS, 1950; SCHARF et al. 1962; KRACHT, 1963), da noch eine Beziehung zum neurosekretorisch tätigen Hypothalamusanteil zu berücksichtigen ist.

Daneben wird die Zona glomerulosa noch immer als Proliferationszone für das Rindenorgan betrachtet. STÖCKER et al. (1966) stellten audioradiographisch an Ratten-NNR fest, daß die Zahl DNS-synthetisierender Zellen sowie die Mitoserate von peripher nach zentral abnimmt. Eine Restitution untergegangener Parenchymzellen ist demnach im gesamten Interrenale möglich, wenn auch der Hauptanteil von peripher her erfolgt. PALKOVITS und HAJTMAN (1965) fanden an NN-Gewebekulturen eine rhythmische Durchmesserzu- und -abnahme als Ausdruck eines Kernwachstums. Da auch wir in 4- bis 6-tägigen Abständen rhythmische Änderungen erheben konnten, halten wir die Glomerulosa für die Proliferationszone der NNR.

B) Nebennierenmark

Die weitaus meisten Untersuchungen am Nebennierenmark (NNM) beschäftigen sich mit seiner Genese, der Zellstruktur und -funktion, der Hormonbereitung und Inkretausschüttung. Einer funktionsmorphologischen Betrachtung des Kernes jedoch wurde nur in ungenügender Weise nachgegangen und eine Bestimmung der Kerngröße in verschiedenen Entwicklungsstadien noch nicht hinreichend durchgeführt. Die Gegenüberstellung von nur je einem foetalen und postpartalen Organ erschien zur verbindlichen Aussage über Wachstumsvorgänge ausreichend. Überhaupt bestand die Frage, ob auch am NNM eine Größendifferenz während der Ontogenese erkennbar und somit eine Klassifizierung der Kerne möglich ist (JACOBJ, 1925; FREERKSEN, 1933).

Die erhebliche Streubreite, wie sie nach CLARA (1937) an menschlichen Markkernen auftritt, macht ein umfangreiches Kernmaterial notwendig, um einen exakten Größenvergleich zu ermöglichen (CLARA, 1933 und 1937; PALKOVITS, 1961). Die bisher an wenigen Markkernen gewonnenen Größenangaben sind meist nur Nebenergebnisse anderweitiger Markuntersuchungen.

Markkerne des Meerschweinchens zeigen eine wenig differente Größe. Die für den Menschen beschriebenen, bis zu einem Durchmesser von 16,5 µ großen Riesenkerne (CLARA, 1937) konnten auch wir an unserem Material gelegentlich sehen. Sie besitzen jedoch durchwegs eine längliche Form und zeigen keine Zeichen beginnender Amitose (CLARA, 1937). Sie werden vielmehr als Kerne abgesprengter Ganglienzellen der in ihrer Nähe liegenden NN-Ganglien angesehen, die ebenfalls durch große Zellkerne auffallen. Diese Kerne sind im

Gegensatz zu den typischen Mark-Zellkernen deutlich heller gefärbt und besitzen einen großen dunkel tingierten Nucleolus, wie er für Ganglienzellkerne typisch ist.

An unserem Material können wir die Feststellung FREERKSENs (1933) nicht bestätigen, daß Kerne prae- und postpartaler Adrenalorgane (Meerschweinchen) gleich groß sind. In den von uns untersuchten Entwicklungsstadien haben foetale Kerne (insgesamt 4500) mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 6, 34 /u eine geringe Streubreite, die sich von 5, 27 /u bis 7, 37 /u erstreckt. Sämtliche postpartale Kerne (8000), im Mittel um 0, 57 /u größer gegenüber dem foetalen Vergleichswert, reichen von 5, 48 /u bis 8, 43 /u, ergeben also eine Rechtsverschiebung. Sie zeigen jedoch an den einzelnen untersuchten Tagen in dem angegebenen Größenbereich eine sehr variable Streubreite. So erhalten wir die von ITO (1953) beschriebenen Werte von 6, 5 bis 8, 5 /u nur am 30. Lebenstag (Tab. 3)

Mit dieser Gegenüberstellung wird zwar erkennbar, daß Kerne adulten Nebennierenmarkes größer sind, sie läßt aber keine gezielte Aussage über das ontogenetische Wachstum zu.

Wir können dagegen an Hand der aufgezeigten Größenänderungen drei deutliche Entwicklungsphasen unterscheiden:

a) Die Foetalzeit; sie umfaßt die Zeitspanne vom Einwandern der Markzellen in das Rindengewebe bis zur Geburt.
b) Die Periode der Ausreifung; sie dauert von der Geburt bis etwa zum 10. Lebenstag.
c) Das ausgereifte und voll funktionsfähige Organ.

Diese Abschnitte sind in Abb. 7 und 8 veranschaulicht und lassen das

Entwicklungs- und Reifungsgeschehen in einer stufenweisen Kerndurchmesserzunahme deutlich erkennen.

Das foetale NNM setzt sich aus Sympathicoblasten, Phäochromoblasten und Phäochromocyten zusammen, die im Verlaufe der Markbildung eine vorgeschriebene Entwicklung und kontinuierliche Umwandlung erfahren. Die Häufigkeitsverteilung aller foetaler Kerne zeigt in Abb. 8 ein ausgeprägtes Maximum bei 6, 32 /u und zwei nur relative Gipfel bei 6, 11 /u und 6, 53 /u. Jeder dieser Kurvenpunkte bedeutet nach JACOBJ (1925) das Vorhandensein einer bestimmten Kernklasse. In den vom 36. bis 48. Embryonaltag (E. T.) in 4-tägigen Abständen untersuchten Nebennieren ist die Markeinwanderung von Sympathicoblasten, die früheste Form der Markzellen, zu verfolgen. ITO (1953) beschreibt diesen Vorgang bis zum Stadium von etwa 45 mm SSL. Mit dieser Durchdringung des Rindengewebes setzt gleichzeitig die Umbildung in Phäochromoblasten ein, die während der gesamten Foetalzeit den Hauptanteil des Markorganes bilden. Nach der Häufigkeitsverteilung ist dementsprechend das deutliche Maximum bei 6, 32 /u den Phäochromoblasten zuzuordnen, während das kleinere (6, 11 /u) von den nur in der ersten Phase der Markbildung auftretenden Sympathicoblasten gebildet wird. Die mittlere Durchmesser-Zunahme ist von der einen zur anderen Zellkernform mit 0, 21 /u signifikant.

Genau dieselbe Zuwachsrate von 0, 21 /u bildet das dritte Maximum von 6, 53 /u. Da im Ablauf der Markentwicklung ein weiterer Zelltypus in Erscheinung tritt, (die eigentlichen funktionellen Markzellen = Phäochromocyten), kann dieses dritte, kleine Maximum nur diesen zugeordnet werden. Daß im foetalen Mark tatsächlich

Phäochromocyten auftreten, erkennt auch ITO (1953) und zwar erstmals an 60 mm langen Foeten.

Wie vorstehendem Überblick zu entnehmen ist, beträgt die schrittweise Durchmesserzunahme bis zur Bildung der eigentlichen Markzellen 0,21 µ. Die Kernvolumina der drei foetalen Zelltypen verhalten sich wie 1 : 1,1 : 1,3. Daraus läßt sich ein kontinuierlicher Wachstumsprozeß ablesen, eine Aussage über den Zeitpunkt der jeweiligen Entwicklungsstufe ist jedoch nicht möglich.

Die am 36. E.T. noch ellipsoiden oder kleinen runden Kerne der Sympathicoblasten nehmen bis zum 44. E.T. eine größere, runde Form an. Diese Umwandlung läßt die Bildung von Phäochromoblasten deutlich werden, die von diesem Untersuchungstag an die Masse des noch ungeordneten Markgewebes ausmachen. Gleichzeitig schließen sich die Zellen, die bis zum 40. E.T. meist in kleinen Zellgruppen und -strängen auftreten, zu großen Haufen zusammen. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß dieser als Zusammenschluß gedeutete Prozeß auch durch eine Zellvermehrung sui generis unterstützt wird, denn es ist uns gerade in diesen frühen Stadien im Gegensatz zu KOLMER (1912) gelungen, häufig Mitosen zu beobachten. Da nach JACOBJ (1925) die Kerngröße nicht allein von der Chromosomenzahl, sondern insbesondere von deren Größe abhängig ist, kann der bis zum 44. E.T. rasch ansteigende mittlere Kerndurchmesser (von 6,14 bis 6,49 µ, siehe Tab. 3) als deutliches Kernwachstum angesehen werden.

Nach einem anfangs kräftigen Wachstum fällt der mittlere Durchmesser am 48. E.T. wieder ab. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die

Umbildung in Phäochromoblasten vollzogen. Nur noch ganz vereinzelt werden die ovalen Kerne der Sympathicoblasten gesehen. Bis zum 52. E. T. ist die Zusammenlagerung der verstreuten Markhaufen soweit fortgeschritten, daß erstmals ein einheitliches Markgewebe erscheint. Die Verzahnung von Rinden- und Markzellen ist zu diesem Zeitpunkt, wie auch im adulten Organ, sehr eng, da keine ausgesprochene Markkapsel vorhanden ist. Während dieser strukturellen Umgestaltung tritt, wie schon erwähnt, eine deutliche Verkleinerung der Durchmesserwerte ein (Tab. 3 und Abb. 7). Dies läßt jedoch keineswegs den Schluß zu, daß in dieser Zeit die Reifung angehalten wird. Wir sehen hier in Übereinstimmung mit JACOBJ (1925) eine Ruhephase in dem rhythmischen Wachstumsgeschehen. In dem kontinuierlichen Reifungsprozeß sind die Übergänge fließend, karyometrisch nur an der neuen Ausgangsbasis faßbar, denn nach der Organisation zum geschlossenen Adrenalorgan beginnt eine neue Wachstumsperiode der Phäochromoblasten.

Gleichzeitig schreitet die Ausreifung zu den eigentlichen, Hormon bereitenden Markzellen fort. Diese sind im foetalen Mark, wie die Häufigkeitsverteilung (Abb. 7) zeigt, nur in geringer Zahl vorhanden. Ihr Nachweis ist ausschließlich durch eine spezifische Färbemethode möglich. Im H. E. -Präparat kann eine Unterscheidung zwischen ihnen und ihren unreifen Vorstufen nicht getroffen werden. Die Überlegung aber, daß das NNM als inkretorisches Organ zur Lebenserhaltung vom Moment der Geburt an notwendig ist, und die Geburt selbst für den Foeten eine Stress-Situation darstellt, (auch wenn die Symphyse des mütterlichen Beckenringes beim Meerschweinchen zur Erleichterung des Geburtsvorganges erheblich erweitert wird), in der das gesamte foetale bzw. Neugeborenen-Endocrinium belastet wird, läßt die Notwendigkeit erkennen, warum sich im foetalen Mark

funktionsfähige Phäochromocyten gebildet haben.

Ob allerdings eine sofortige Hormoninkretion in die foetale Blutbahn erfolgt oder ob der Foet noch weiterhin über die Placenta von mütterlichen Markhormonen versorgt wird, ist rein morphologisch nicht eruierbar. Wir sind der Meinung, daß das foetale Mark mehr einem Speicherorgan gleichkommt, daß nach Abbruch der placentaren Verbindung zur Deckung eines "Sofort-Bedarfes" herangezogen werden kann. Dafür spricht auch eine zunehmend stärkere Granulierung der NNM-Zellen. Es handelt sich dabei nicht um typische Zellelemente wie Mitochondrien, sondern vielmehr um inter- und intracelluläre Kolloidfollikel (BARGMANN, 1953) nach Art kleinster Schilddrüsenfollikel oder um Zellbestandteile, wie sie in ihrer Form als Sphäroidkörperchen diskutiert werden (BACHMANN, 1954/55; BACHMANN et al., 1962).

Für eine Hormonspeicherung spricht auch das Verhalten der Korngröße, denn bei einer ständigen Funktionsbeanspruchung müßte der mittlere Durchmesser eher zunehmen und nicht vom 56. E.T. zum Geburtstermin hin kleiner werden. Auch eine Stunde post partum erreicht er nur kleinere, d.h. foetale Werte. Wir vermuten daher, daß das foetale Blut ausreichend durch maternes Markhormon abgesättigt ist. Erst nachdem dieses mütterlicherseits übernommene Inkret zusammen mit dem eigenen Speichervorrat unter dem Geburts-Stress und dem Bedarf in den ersten Lebensstunden abgebaut ist, beginnt eine hormonelle Eigenproduktion und -regulation.

Zum Zeitpunkt der Geburt ist eine völlige Ausreifung des Markorganes noch nicht abgeschlossen (BLOCH, 1921; ITO, 1953). Das den

Phäochromoblasten entsprechende Häufigkeitsmaximum bei 6, 32 /u ist postpartal nicht mehr so deutlich ausgeprägt, aber dennoch vorhanden (Abb. 8 Kurve I). Dagegen hat das in der Foetalzeit den an Zahl geringen Phäochromocyten zugeordnete Maximum (6, 53 /u) eine Verschiebung zu einem größeren Durchmesser erfahren und tritt nun bei 6, 64 /u auf. Diese Größenzunahme verhält sich gegenüber den foetalen wie 0, 5 : 1.

Für die Versorgung des Neugeborenen setzt regulatorisch eine erhöhte Hormonproduktion und -inkretion ein, was nach Kenntnis der physiologischen Bedeutung der Markhormone auch verständlich ist. Betrachtet man die Kerngröße als Indikator der Zellfunktion, so ist die Beanspruchung des Organes an der Durchmesserzunahme zu verfolgen. Die Steigerung der Zell-Leistung von Geburt an erfolgt allmählich, denn noch eine Stunde post partum ist der mittlere Durchmesser mit 6, 43 /u und die Variationsbreite (5, 48 /u bis 7, 37 /u) foetalen Werten entsprechend. Erst nach 24 Stunden wird eine prägnante Kernvergrößerung (Abb. 7) deutlich, die in ihrer Höhe (6, 75 /u) bis zum 3. Lebenstag erhalten bleibt. Dieses Verhalten spricht für unsere Annahme einer bis zum Geburtstermin anhaltenden Versorgung mit maternen Markhormonen und insbesondere der foetalen Inkretspeicherung. Die bereits vorhandenen Phäochromocyten sind einer maximalen funktionellen Belastung unterworfen, da das Mark noch nicht seine vollständige Ausreifung erfahren hat.

Die Umstellung des Neugeborenen auf die vielfältigen exogenen und endogenen Einflüsse scheint im Hinblick auf die endocrine Belastung schnell vonstatten zu gehen, denn bereits am 5. Lebenstag ist eine Kernverkleinerung von 6, 76 /u auf 6, 41 /u festzustellen, also auf Durchmessermittelwerte, wie sie bereits am 56. E. T. und 1 Stunde

post partum erzielt wurden. Die durchschnittlichen Kernwerte der ersten drei Tage, betrachtet man sie als Gradmesser der Funktion, werden, wie der Tab. 3 zu entnehmen ist, noch am 10. Lebenstag nicht wieder erreicht, jedoch am 15. Tag übertroffen. Das Mark ist zum Zeitpunkt der Geburt zwar zur vollen Inkretionsleistung fähig, seine Ausreifung, entsprechend dem Rindenorgan, noch nicht beendet. Auffällig ist dennoch die Parallelität im gleichzeitigen Größenschwund von Mark- und Rindenkernen am 5. Lebenstag, an dem die physiologische Involution noch faßbar ist. Neben hormonellen Faktoren wie mütterliches ACTH und das Choriongonadotropin der Placenta (STAEMMLER, 1953), wird der Beginn der Adrenalinproduktion und seine Wirkung auf das Gefäßsystem der NN als Faktor für die Rindendegeneration angesehen (HADHÁZY et al., 1954). So ist die Zunahme der Kerngröße als Ausdruck gesteigerter Funktion in den ersten drei Lebenstagen mit diesem morphologischen Geschehen in Einklang zu bringen.

Andererseits muß jedoch bedacht werden, daß bei der ohnehin sehr wenig ausgeprägten Rindeninvolution beim Meerschweinchen (im Gegensatz zum Menschen) dem peripher angreifenden Nor-Adrenalin eher dieser Einfluß zuzuschreiben ist als dem mehr zentral wirkenden Adrenalin. Da jedoch der Nor-Adrenalin-Gehalt des Meerschweinchens sehr gering ist und erst nach völliger Ausreifung des Markorgans gebildet wird (siehe später), scheint der hormonelle Einfluß des Adrenalorgans auf den Rindenschwund nicht sehr wahrscheinlich. Zwar diskutieren EICHNER (1956) und H. HERRMANN (1943) eine gegenseitige Beeinflussung von Rinde und Mark; sie beziehen sich jedoch auf Änderungen im Elektrolythaushalt.

Die aufgezeigte Parallele der Größenänderungen von Rinden- und Markkernen am 5. Lebenstag wie auch kurz vor der Geburt sehen wir in einem dem gesamten Endocrinium eigenen Geschehen während der perinatalen Entwicklungsphase.

Etwa zwei Wochen post partum ist die Ausreifung des Markes abgeschlossen (BLOCH, 1921; ITO, 1953), sodaß das Adrenalorgan nur noch von funktionsfähigen Phäochromocyten gebildet wird. Die in der perinatalen Periode mit einem Maximum bei 6,32 /u klassifizierten Phäochromoblasten sind nicht mehr nachweisbar; vielmehr treten in der Häufigkeitsverteilung (Kurve II der Abb. 8) zwei Maxima bei 6,85 /u und 7,16 /u auf, die mit den vorhergehenden jedoch in enger Beziehung stehen. Ausgehend von dem durch foetale Phäochromocyten gebildeten Maximum bei 6,53 /u ist die Durchmesserzunahme für die beiden neuen Maxima im Verhältnis wie 1 : 2 festzustellen, womit ein kontinuierliches Wachstum bis zur völligen Ausreifung anzunehmen ist.

Diese Maxima werden wiederum von Kernen zweier verschiedener Parenchymzelltypen gebildet. Durch elektronenmikroskopische Darstellung sind, nachdem histochemisch noch kein spezifischer Beweis geliefert werden konnte, auch im Meerschweinchen-NNM zwei Zelltypen zu konstatieren (WETZSTEIN, 1957), denen man in Einklang mit biochemischen Befunden (v. EULER, 1954) die Bereitung zweier verschiedener Inkrete zuordnet.

Die Nor-Adrenalin bildenden Zellen sind nicht häufig vertreten. WETZSTEIN (1957) beschreibt sie nur an der Peripherie des Markes als wenige "Nebenzellen". In Übereinstimmung seiner Angaben

und dem chemisch nachweislich geringen Anteil des Nor-Adrenalins (gegenüber Adrenalin) ordnen wir dem kleineren Maximum von 6,85 µ die Kerne der Nor-Adrenalin bildenden Zellen zu, während das zweite, größere Maximum bei 7,16 µ den in der Mehrzahl vorhandenen "Hauptzellen" zukommt. Es fiel bei der Erarbeitung des Materials auf, daß hauptsächlich an den beiden Markpolen adulter NN die Zellkerne kleiner sind. Diese Nor-Adrenalin bildenen Zellen werden, in Übereinstimmung mit HEINKEs (1966) histochemischer Untersuchung an Goldhamster NNM erst nach Ausreifung des Organes nachweisbar. Sie entstehen in der ontogenetischen Reihe aus denselben Phäochromoblasten wie die Adrenalin bereitenden Zellen. Da sich die beiden Hormone nur in einer Methylgruppe unterscheiden, dürfte ein enger Zusammenhang zwischen Korngröße und Fermentsystem bestehen. Dem Kern kommt dabei die wichtige Aufgabe zu, den auslösenden und steuernden Faktor für die Synthese darzustellen. Somit ist er als Indikator der Zellfunktion anzusehen und wir können die mittleren Kerndurchmesser-Änderungen jenseits des 10. Lebenstages als funktionell bedingte Schwankungen betrachten. Daß dabei die mittlere Kerngröße auf ein "höheres Reglerniveau" gehoben wird, liegt an der vollen Funktionsfähigkeit aller Zellen.

Auffällig ist das Ergebnis am adulten Tier von 120 Lebenstagen. Hier zeigt sich ein mittlerer Kerndurchmesser, wie er schon an ein bis drei Tage alten Tieren anzutreffen war (Tab. 3). Wir deuten diesen (im Vergleich zu den übrigen errechneten Kernwerten des ausgereiften Organes) kleinen Durchmesser als Zeichen dafür, daß sich das Mark funktionell auf eine zweckmäßige Hormonproduktion eingestellt hat. Da es nicht, wie die Rinde, unter dem Einfluß eines regulierenden tropen Hormons steht, sondern dem ständigen

Sympathicus-Reiz unterworfen ist, vermag es erst nach längerer Zeit - in einer Art Autoregulation - auf eine minimale Ruheleistung einzupendeln. Damit ist andererseits eine breite Funktionsreserve für eine Belastung gegeben.

Im Verlauf der Erörterungen haben wir immer wieder auf ein kontinuierliches Wachstum hingewiesen, das in den drei Entwicklungsperioden eine, jeweils in einem ganz bestimmten Verhältnis stehende Kerndurchmesserzunahme erfährt. Damit ist aber noch keine Aussage über die Regeneration untergegangener Markzellen gemacht. Während ITO (1953) von einer Erneuerung durch Mitose spricht, glaubt CLARA (1937) eher an einen Ersatz durch Amitose. Wir sahen in unserem untersuchten Material gelegentlich Kerneinschnürungen sowie zwei- und dreikernige Zellen, wie sie für die Amitose typisch sind. Hauptsächlich besteht das Mark jedoch aus einkernigen Zellen. Wir glauben daher, daß im NNM als Abkömmling der vegetativen Ganglien, in denen Amitosen häufig angetroffen werden, diese Teilungsform möglich ist, die eigentliche Regeneration aber durch Mitose erfolgt.

ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen dem 36. Embryonaltag (E. T.) und dem 50. Lebenstag (L. T.) wurden von 9 foetalen und 16 postpartalen Nebennieren männlicher Meerschweinchen in meist 5-tägigen Abständen die Kerngröße der Rinden- und Markzellen bestimmt. Die pro Entwicklungsstadium und spezifischer Organschicht ermittelten Durchschnittswerte von jeweils 500 Kernen verglichen wir untereinander und berechneten ihre Signifikanz. Im Einzelnen konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

A) Nebennierenrinde

1) Bis zum 52. E. T. verringern sich kontinuierlich die Kerndurchmesser in beiden foetalen Rindenzonen (Außenzone = AZ von 6, 22 bis 5, 91 /u; Innenzone = IZ von 6, 68 bis 6, 21 /u); anschließend erfolgt eine Zunahme bis zum 60. E. T. und eine erneute Durchmesserverminderung bis zum Geburtstermin. Bereits ab 48. E. T. verlaufen die Größenänderungen in AZ und IZ nicht mehr parallel: AZ-Kerne überschreiten während der restlichen Foetalzeit das o. a. Durchmesserniveau nicht mehr; dagegen erreichen IZ-Kerne am 60. E. T. mit 6, 85 /u den größten mittleren Durchmesser und am 65. E. T. mit 6, 06 /u den kleinsten IZ-Wert überhaupt.

2) Die mittleren Kerndurchmesser der postpartalen Rindenschichten (Zona glomerulosa und Zona fasciculata) sind um 7, 7% bzw. 5, 7% größer als die entsprechenden foetalen Schichten AZ und IZ.

3) Unmittelbar nach der Geburt setzt eine starke Vergrößerung der peripheren Rindenkerne (Zona glomerulosa) ein, die bis zum 3. L. T.

anhält. Dieser Zone wird neben einer spezifischen Funktion auch die Proliferation für das gesamte Rindenorgan zugesprochen.

4) Fasciculata-Kerne weisen noch am 3. L. T. nahezu Werte des 60. E. T. auf. Bis zur physiologischen Involution zeigen die Kerne der inneren Rindenzellen des postpartalen Organs sowohl in Durchmesser wie Häufigkeitsmaximum nur minimale Unterschiede zu denen der foetalen IZ des 36. bis 52. E. T.

5) Zona reticularis und Zona fasciculata stimmen in Kerndurchmesser und Häufigkeitsmaximum überein. Die Reticularis wird nicht als Degenerationszone, sondern als Ort hoher funktioneller Aktivität angesehen.

B) Nebennierenmark

6) Postpartale Kerne des NNM sind gegenüber denen des foetalen Organs im Schnitt um 9% größer.

7) Häufigkeitsanalysen zeigen, daß das Mark während der Foetalzeit hauptsächlich von Phäochromoblasten und nur in geringer Zahl von Sympathicoblasten und Phäochromocyten gebildet wird.

8) Zum Zeitpunkt der vorläufigen NN-Ausreifung (52. E. T.) tritt das Mark erstmals als einheitliches Organ auf.

9) Das Adrenalorgan weist in den ersten 10 Lebenstagen zwei Häufigkeitsmaxima auf, wobei das kleinere (6, 32 /u) den Phäochromoblasten entspricht. Da das Meerschweinchen-NNM in der Hauptsache Adrenalin bildet, ordnen wir das zweite Maximum bei 6, 64 /u den Adrenalin produzierenden Zellen zu.

10) Nach der endgültigen Ausreifung des Organs, die um den 14. L. T. vollzogen ist, treten weiterhin zwei Kernklassen (6, 85 und 7, 16 µ) auf. Die kleinere Kernklasse entspricht Nor-Adrenalin bereitenden Zellen.

11) Sowohl NNR wie NNM weisen im Moment der physiologischen Involution eine signifikante Kerndurchmesserabnahme auf.

12) Auf Grund der wechselnden Kernmittelwerte von IZ und praenatalem Mark wird eine foetale Funktionsbereitschaft dieser beiden NN-Anteile diskutiert.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Ewald Wüstenfeld für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit herzlich danken.

LITERATURVERZEICHNIS

ARNOLD, J. — Ein Beitrag zur feineren Struktur und dem Chemismus der Nebennieren. Virchows Arch. 35, 64 - 107 (1866)

BACHMANN, R. — Über die NNR des Meerschweinchens während der Tragzeit. Zschr. mikr. anat. Forsch. 45, 157-178 (1939a)

BACHMANN, R. — Zur Frage der Zona germinativa der NNR. Klin. Wschr. 1939b, 783 - 784

BACHMANN, R. — Die Nebenniere in MÖLLENDORFFs Handbuch der mikr. Anat. d. Menschen. Bd. VI Teil 5, Springer Berlin 1954

BACHMANN, R. — Zur Cytologie des NNM. Verh. anat. Ges., 60-69 (1954/55)

BACHMANN, R.; J. KREYSLER; A. SCHWINK und R. WETZSTEIN — Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Sphäroidkörperchen des menschlichen NNM. Zschr. Zellf. 57, 827 - 837 (1962)

BACCHUS, H. — Cytochemical study of the adrenal cortex of the rat under salt stresses. Am. J. Physiol. 163, 326-331 (1950)

BÄNDER, A. — Über zwei verschiedene chromaffine Zelltypen im NNM und ihre Beziehung zum Adrenalin- und Arterenolgehalt. Verh. anat. Ges. 172 - 176 (1950a)

BÄNDER, A. — Die Beziehung des 24-Stundenrhythmus vegetativer Funktionen zum histologischen Funktionsbild endokriner Drüsen. Zschr. exp. Med. 115, 229-250 (1950 b)

BARGMANN, W. — Über Kolloidbildung im NNM. Zschr. Zellf. 39, 232-240 (1953)

BENGTSSON, G.; K. A. MELIN und T. PETREN — Beiträge zur Methodik bei quantitativ-anatomischen Untersuchungen der NN. Gegenbaurs Morph. Jb. 83, 277-286 (1939)

BENNINGHOFF, A. — Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. Anat. Nachr. 1, 50-52 (1950/51)

BILLMANN, F. und R. ENGEL — Vikariierender Einsatz foetaler Nebennieren in der Schwangerschaft beim Nebennieren-losen Hund. Klin. Wschr. 1939I, 599 - 600

BLOCH, R. — Einiges zur postfoetalen Entwicklung der Nebenniere des Meerschweinchens. Virchows Arch. 232, 232-280 (1921)

BOGUTH, W.; H. LANGENDORFF und E. TONUTTI — Zellkerngröße als Indikator der Funktionsbeziehung Hypophyse - NNR. Med. Welt 20, 408 - 414 (1951)

BOVERI, Th. — Über die Abhängigkeit der Kerngröße und Zellenzahl der Seeigel-Larven von der Chromosomen-Zahl der Ausgangszellen. G. Fischer-Verlag, Jena 1905

CASTALDI, L. — Accrescimento delle sostanze corticale e midollare della glandola surrenale e loro rapporti volumetrici. Ric. istologico-biometriche in Cavia cobaya. Arch. Fisiol. 20, 33-127 (1922)

CLARA, M. — Warum ist eine möglichst genaue (variationsstatistische) Bestimmung der Kern- bzw. Zellgröße notwendig? Zschr. Anat. u. Entw. Gesch. 99, 622-631 (1933)

CLARA, M. — Über die physiologische Regeneration der NNM-Zellen beim Menschen Zschr. Zellf. 25, 221-235 (1937)

da COSTA, A. C. — Note sur la cytogénèse des glandes surrénales du cobaya Cpt. rend. biol. 77, 67-68 (1914)

da COSTA, A. C. — Rapports entre la structure et la fonction du cortex surrénal Estratto dal volume "Symposium Europ. sul cortisone", Milano, 31 agosto - 2 settembre 1953

DHOM, G.; W. ROSS und K. WIDOK — Die Nebenniere des Feten und des Neugeborenen Beitr. path. Anat. 119, 177-216 (1958)

EHRENBRAND, F. — Beiträge zur Morphokinese der NNR bei experimenteller Hyperthyreose Anat. Anz. 101, 41-64 (1954)

EHRENBRAND, F. — Sind die sog. "fuchsinophilen" Zellen der NNR spez. Androgenbildner? Morphologische und histochemische Untersuchungen an Meerschweinchen- und Rattenorganen Acta histochem. 7, 1-73 (1959)

EHRENBRAND, F.; J. H. SCHARF und T. BURCKHART — Zur Kenntnis der synchronen Morphokinese von NNR und Leber Acta Neuroveg. 7, 63-76 (1958)

EICHNER, D. — Über den morphologischen Ausdruck funktioneller Beziehungen zwischen NNR und neurosekretorischem Zwischenhirnsystem der Ratte. Zschr. Zellf. 38, 488-508 (1953)

EICHNER, D. — Zur Frage der Kernvolumenvergrößerung in den NNM-Zellen der Ratte unter experimentellen Bedingungen. Zschr. Zellf. 44, 219-224 (1956)

ELLIOTT, T.R. und I. TUCKETT — Cortex and medulla in the suprarenal glands. J. Physiol. 34, 332-369 (1906)

v. EULER, U.S. — Adrenaline and noradrenaline distribution and action. Pharmacol. Rev. 6, 15-22 (1954)

FELIX, K. — Die Hormone der NNR, ihre Bildung und ihr weiteres Schicksal. Münch. med. Wschr. 97, 340-342 (1955)

FREERKSEN, E. — Ein neuer Beweis für das rhythmische Wachstum der Kerne durch vergleichende volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen von Meerschweinchen und Kaninchen. Zschr. Zellf. 18, 362-399 (1933)

FUHRMANN, F. — Der feinere Bau der Nebennieren des Meerschweinchens. Anat. Anz. 24, 606-608 (1904)

GOTTSCHAU, M. — Struktur und embryonale Entwicklung der Nebenniere bei Säugethieren. Arch. Anat. u. Physiol. 412-458 (1883)

GRÜNBERGER, V. — Untersuchungen über Wechselbeziehungen zwischen NNR und Gonaden. Klin. Med. 1, 433-443 (1951)

HADHAZY, C.; G. LELKES und L. KARMAZSIN
Postnataler Umbau der NNR
Acta morph. hung. 4, 209-215 (1954)

HARMAN, M. T. und R. C. DERBYSHIRE
The development of the suprarenal glands in the guinea pig (Cavia cobaya)
Am. J. Anat. 49, 335-349 (1931/32)

HEIBERG, K. A.
Über eine erhöhte Größe der Zelle und deren Teile bei dem ausgewachsenen Organismus, verglichen mit dem noch nicht ausgewachsenen
Anat. Anz. 31, 306-311 (1907)

HEINKE, W.
Die postnatale Funktionsentwicklung der NN beim Goldhamster
Histochemie 6, 120-126 (1966)

HERRMANN, H.
Untersuchungen über die morphologisch faßbaren Veränderungen der NNR bei Meerschweinchen und weißen Ratten unter dem Einfluß von Adrenalin
Zschr. Zellf. 32, 401-434 (1943)

HERRMANN, M.
Kernvolumen der NNR und 17-OHCS-Ausscheidung im Harn bei Meerschweinchen nach einmaliger ACTH-Zufuhr
Verh. Anat. Gesell. 135-140 (1961)

HERTWIG, R.
Über das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma
Verlag J. F. Lehmann 1903

HETT, J.
Ein Beitrag zur Histogenese der menschlichen Nebennieren
Zschr. mikr. anat. Forsch. 3, 179-282 (1925)

HILLARP, N. A. und B. HÖKFELT
Histochemical demonstration of noradrenaline an adrenaline in the adrenal medulla
J. Histochem. Cytochem. 3, 1-5 (1955)

HINTZSCHE, E. Beobachtungen über die Kerngröße menschlicher Zellen

Zschr. mikr. anat. Forsch. 39, 45-56 (1936

HOERR, N. The cells of the suprarenal cortex in the guinea pig. Their reaction to injury and their replacement

Am. J. Anat. 48, 139-197 (1931)

ITO, T. Histology and histogenesis of the adrenal cortex in the guinea pig

Okajimas fol. anat. 24, 269-289 (1952)

ITO, T. Observations on the development and structure of the adrenal medulla in the guinea pig

Okajimas fol. anat. 25, 37-49 (1953)

JACOBJ, W. Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdoppelung ihres Volumens

Roux Arch. Entw. mech. 106, 124-192 (1925)

JACOBJ, W. Volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen des Menschen und das allgemeine Problem der Zellkerngröße

Verh. anat. Gesell. 236-247 (1931)

JACOBJ, W. Die Zellkerngröße beim Menschen

Zschr. mikr. anat. Forsch. 38, 161-240 (1935)

JACKSON, C. M. The postnatal development of the suprarenal gland and the effects of inanition upon its growth and structure in the albino rat

Am. J. Anat. 25, 220-289 (1919)

KATZNELSON, Z. S. Zur Frühentwicklung der Nebenniere des Schweines

Zschr. mikr. anat. Forsch. 73, 187-199 (1965)

KATZNELSON, Z.S. — Späthistogenese der Nebenniere des Schweines. Zschr. mikr. anat. Forsch. 74, 193-208 (1966)

KLOOS, K. und H. J. STAEMMLER — Zur Morphologie und Pathophysiologie der NNR von Feten und Neugeborenen. Virchows Arch. path. Anat. 324, 285 - 306 (1953/54)

KOLLER, S. — Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Verlag von Dr. D. Steinkopff Darmstadt, 1953

KOLLINER, M. — Messungen an den Zellen der menschlichen NNR. Zschr. Anat. Entw. Gesch. 70, 321-335 (1924)

KOLLINER, M. — Messungen an den NN-Zellen der Ratte. Einfluß verschiedener Ernährung auf die Kernplasmarelation. Zschr. Anat. Entw. Gesch. 82, 1-21 (1927)

KOLMER, W. — Beziehungen von Nebenniere und Geschlechtsfunktion. Pflügers Arch. 144, 361-395 (1912)

KOLMER, W. — Zur vergleichenden Histologie, Cytologie und Entwicklungsgeschichte der Säuger-Nebenniere. Arch. mikr. Anat. 91, 1-139 (1918)

KRACHT, J. — Experimentelle Pathologie der NN bei Laboratoriumstieren. Ref. M. Hefte Vet. Med. 18, 520 (1963)

KRANTZ, H. — Kern und Funktion. I.: Die Kerngröße und ihre Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren. Zschr. Zellf. 35, 425-475 (1951)

KRANTZ, H.

Lebendbeobachtungen an Zellkernen in Narkose

Verh. Anat. Gesell. 141-146 (1954/55)

LINDNER, E.

Die Sacculi mitochondriales der Discochondrien und Sphaerochondrien in der NNR vom Igel (Erinaceus Europaeus L.)

Zschr. Zellf. 72, 212-235 (1966)

MULON, M. P.

Evolution de la corticale surrénale du Cobaye avec l age de l animal

C. r. Soc. Biol. Paris 54, 337-339 (1905)

MULON, M. P.

Divisions nucléaires et role germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du Cobaye

C. r. Soc. Biol. Paris 65, 592-595 (1910)

NÜRNBERGER, J.

Veränderungen an den Nebennieren infantiler weiblicher weißer Mäuse nach Injektion von Gravidenurin

Zschr. mikr. anat. Forsch. 28, 589-608 (1932)

PALKOVITS, M.

Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung von Kernvariationsuntersuchungen

Zschr. mikr. anat. Forsch. 67, 343-355 (1961)

PALKOVITS, M. und B. HAJTMAN

Karyometrische Untersuchungen an Gewebekulturen, Muskelzellen und inhomogenen Zellpopulationen

Zschr. mikr. anat. Forsch. 73, 324-342 (1965)

POLL, H.

Die Entwicklung der NN-Systeme in: Hertwig' s Handbuch der Entwicklungslehre des Menschen und der Wirbeltiere

Bd. III, Abt. 1, 1905

POLL, H.
Sexualhormon und Nebenniere
Dtsch. med. Wschr. 1933I, 567-570

PROPST, A. und O. MÜLLER
Die Zonen der NNR der Ratte
Zschr. Zellf. 75, 404-421 (1966)

ROMEIS, B.
Mikroskopische Technik
R. Oldenbourg München, 1948

ROTTER, W.
Das Wachstum der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde
Zschr. Zellf. 34, 547-561 (1949)

SCHARF, J.H. M. BORYSENKO und F. EHRENBRAND
Aktivierung des NNR-Organs durch Kochsalzlösungen im Zusammenhang mit der Morphokinese von Adenohypophyse, Schilddrüse und Leber bei der Ratte
Zschr. mikr. anat. Forsch. 68, 176-213 (1962)

SCHÜMANN
zit. nach BÄNDER, A.
Verh. anat. Gesell. 172-176 (1950a)

SCHUMACHER, G.H. E. WOLFF und E. JUTZI
Quantitative Untersuchungen über das postnatale Organwachstum des Goldhamsters (Mesocricetus auratus Wtrh.)
Gegenbaurs Morph. Jb. 108, 41-66 (1965)

SHERIDAN, M.N. und W.D. BELT
Fine structure of the Guinea pig adrenal cortex
Anat. Rec. 149, 73-97 (1964)

STAEMMLER, H.J.
Beitrag zur Physiologie der NNR bei Feten und Neugeborenen
Verh. Dt. Gesell. Path. 36, 169-173 (1953)

STENZ, K.
Zur Morphologie der Inkretorgane von Frühgeburten besonders der NNR
Frankf. Zschr. Path. 67, 568-582 (1956)

STÖCKER, E., K. KABUS und G. DHOM
Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in der Nebenniere kastrierter und thyreoidektomierter Ratten
Zschr. Zellf. 72, 1 - 11 (1966)

STRÖDER, J., H. ZEISEL und E. KÖLITZ
Die Harnausscheidung von Corticoiden und 17-Keto-Steroiden während des Kindesalters
Klin. Wschr. 1952, 980 - 982

TONUTTI, E.
Hormonal gesteuerte Transformationsfelder der Nebennierenrinde
Zschr. mikr. anat. Forsch. 50, 495-501 (1941)

TONUTTI, E.
Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der NNR als Grundlage der Beurteilung der NNR-Arbeit
Zschr. mikr. anat. Forsch. 52, 32-86 (1942)

TONUTTI, E.
Gleichartige regressive Veränderungen der NNR nach Thyreodektomie oder Kastration
Endokrinologie 25, 145-161 (1943)

TONUTTI, E.
Die X-Zonen-Erscheinung der NN als regressive Transformation des Rindenorgans, Widerlegung ihrer androgenen Bedeutung
Zschr. Zellf. 33, 336-357 (1943/45)

TONUTTI, E.
Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der NNR
Verh. Dt. Gesell. Path. 36, 123-158 (1953)

TONUTTI, E.
Zur Morphokinese sekretorisch tätiger Gewebe (Leydig-Zelle und NNR-Zelle)
Verh. Anat. Gesell. 125-140 (1954/55)

VANNINI, E. und T. CESSI

Comunanza di origine fra il blastema della corteccia surrenale e il tessuto midollare della gonade nell embrione di cavia

Rend. Atti Accad. naz. Lincei, Ser. 8 6, 650 - 656 (1949)

WALLRAFF, J.

Histochemische Untersuchungen an den Nebennieren des erwachsenen Menschen

Zschr. Zellf. 34, 364-427 (1949)

WERMEL, E. M. und Z. P. IGNATJEWA

Studie über Zellgröße und Zellenwachstum. I. Mitteilung: Über die Größenvariabilität der Zellkerne verschiedener Gewebearten

Zschr. Zellf. 16, 674 - 688 (1932)

WETZSTEIN, R.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am NNM von Maus, Meerschweinchen und Katze

Zschr. Zellf. 46, 517-576 (1957)

WHITEHEAD, R.

Adrenal topography in the guinea pig

J. Path. 47, 347 - 348 (1938)

WINKLER, H. und A. BINDER

Zur Frage der hormonalen Eigenproduktion des Feten

Klin. Wschr. 1939, 816 - 818

WINKLER, G., R. BLOBEL und E. TONUTTI

17-OH-Corticoidausscheidung bei Meerschweinchen mit Läsionen im mittleren Hypothalamus

Acta Neuroveg. 20, 230-247 (1959)

WÜSTENFELD, E.

Variationsstatistische Untersuchungen über bemerkenswerte Größenunterschiede "heller" und "dunkler" Zellkerne

Zschr. Zellf. 41, 361 - 371 (1955)

WÜSTENFELD, E. — Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenänderung und Eindringdauer in der histologischen Technik. 6. Mitteilung: Der Einfluß von Fixierungsmitteln, -beginn, Temperatur und Färbung auf die Kerngröße. Zschr. wiss. Mikr. u. mikr. Tech. 63, 194-209 (1957)

ZWEMER, R. L. — The relation of the adrenal cortex morphology to its functional activity. Anat. Rec. 58, 43 - 44 (1934)

ZWEMER, R. L., R. M. WOTTON und M. G. NORKUS — A study of cortico adrenal cells. Anat. Rec. 72, 249 - 263 (1938)

ABBILDUNGEN

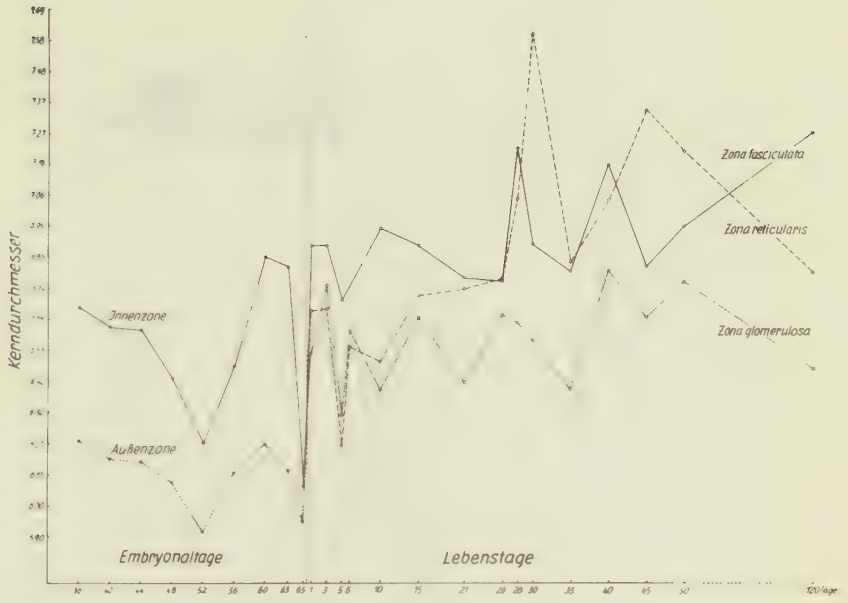


Abbildung 1

Änderungen der Durchmessermittelwerte von je 500 NNR-Kernen pro Schicht und Versuch. Die mit ---- gekennzeichneten Mittelwerte im Zeitraum zwischen 1 Std. post partum - 6. L. T. entsprechen noch nicht typischen Reticularis-Kernen, sondern Kernen entlang der Rinden-Mark-Grenze

Abbildung 2

Häufigkeitsverteilung der gemessenen foetalen und post-partalen Rindenkerne, getrennt nach spez. Schichten. Außen- und Innenzone je 4500, Zona glomerulosa und fasciculata je 8000 und Zona reticularis 5500 Kerne. Die Kerne entlang der Rinden-Mark-Grenze (Innerste Rindenschicht), 2500, werden für den Zeitraum von 1 Std. post partum bis zum 6. L. T. gesondert angeführt.

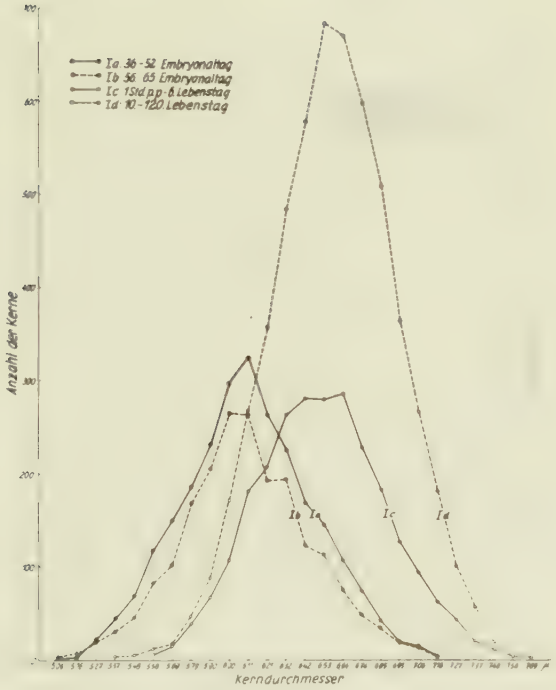


Abbildung 3

Zeitliche Gegenüberstellung von Außenzonen- (Ia = 2500, Ib = 2000) und Glomerulosa-Kernen (Ic = 2500, Id = 5500)

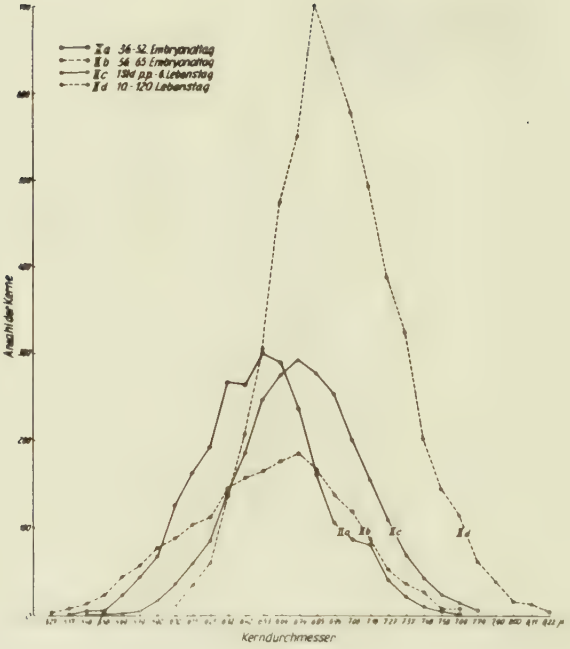


Abbildung 4

Zeitliche Gegenüberstellung von Innenzonen- (IIa = 2500, IIb = 2000) und Fasciculatakernen (IIc = 2500, IId = 5500)

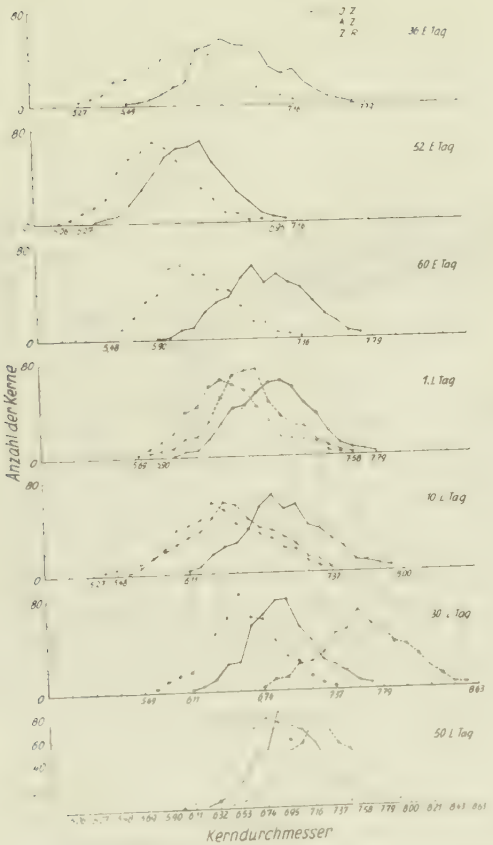


Abbildung 5

Häufigkeitsverteilung, Variationsbreite und -verschiebung an verschiedenen Untersuchungstagen von je 500 Rindenkernen pro spez. Schicht

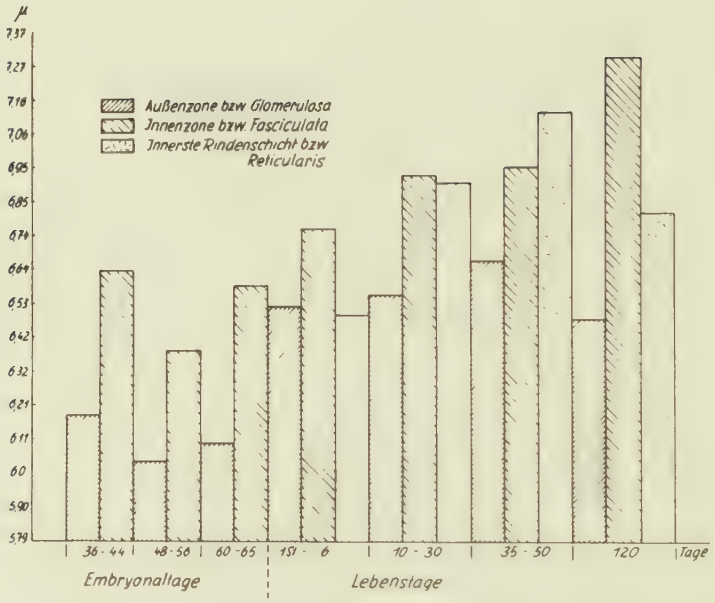


Abbildung 6

Änderung des mittleren Kerndurchmessers in den spez. Rindenzonen während der Entwicklung

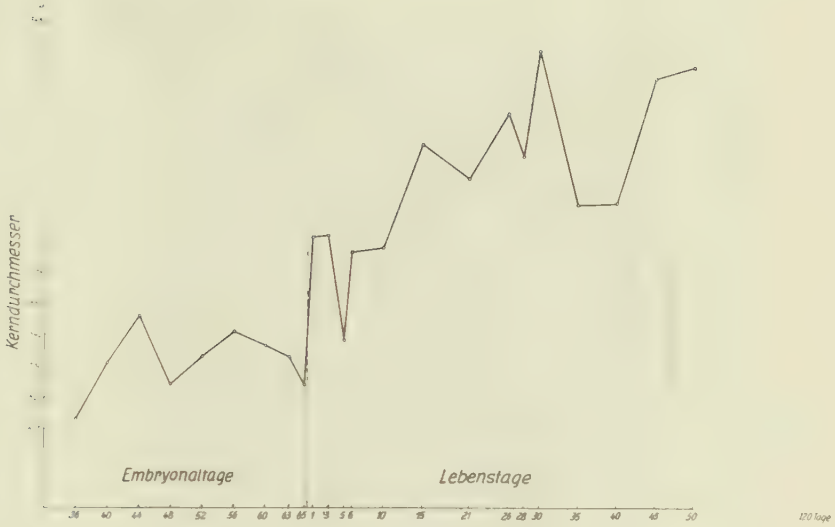


Abbildung 7

Änderung der mittleren Kerndurchmesser des NNM (von je 500 gemessenen Kernen pro Versuchsstadium).

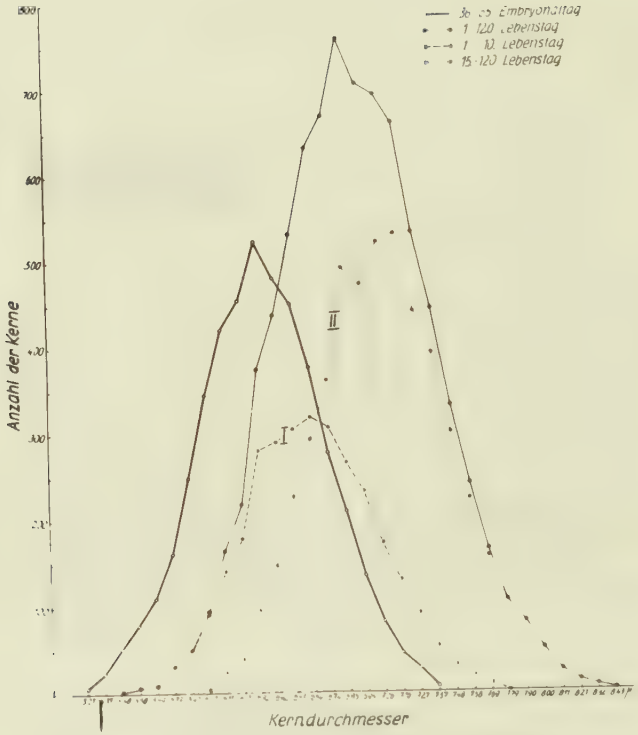


Abbildung 8

Häufigkeitsverteilung von 4500 foetalen und 8000 postpartalen NNM-Kernen. Die Kurven I und II zeigen die zeitliche Aufteilung postpartaler NNM-Kerne.

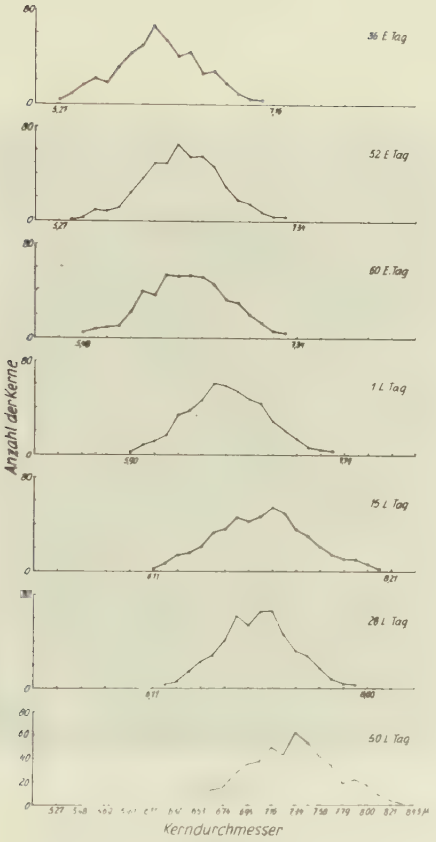


Abbildung 9

Häufigkeitsverteilung, Variationsbreite und -verschiebung von je 500 NNM-Kernen an einzelnen Untersuchungstagen.

Abbildung 10

Gesamtübersicht über die NN am 36. E. T., 40-fach vergrößert. Außen- und Innenzone der foetalen Rinde sind unterscheidbar.

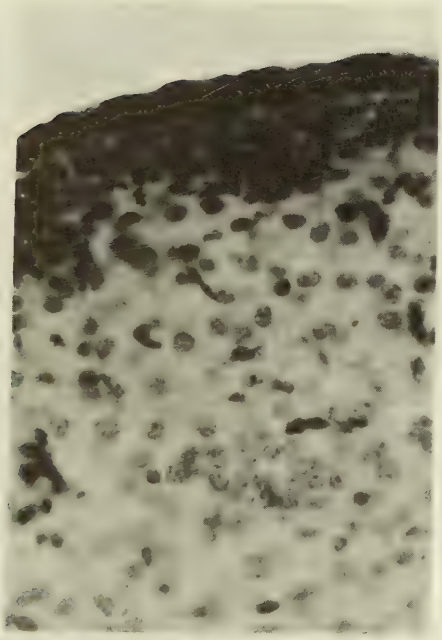


Abbildung 11

NNR am 36. E. T. bei 1600-facher Vergrößerung

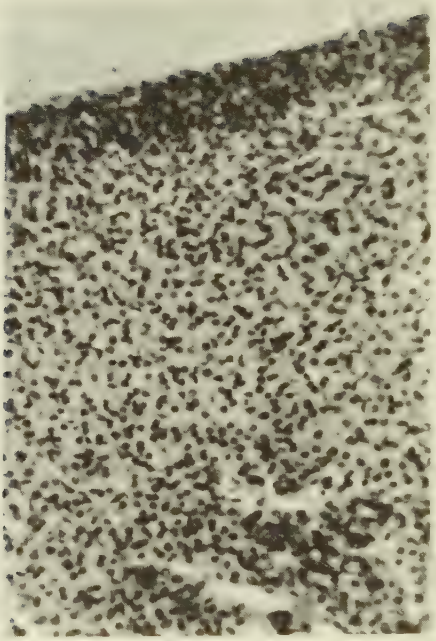


Abbildung 12

Nebenniere am 52. E. T., 160-fach vergrößert. Das NNM ist als einheitlicher Organteil zu erkennen.

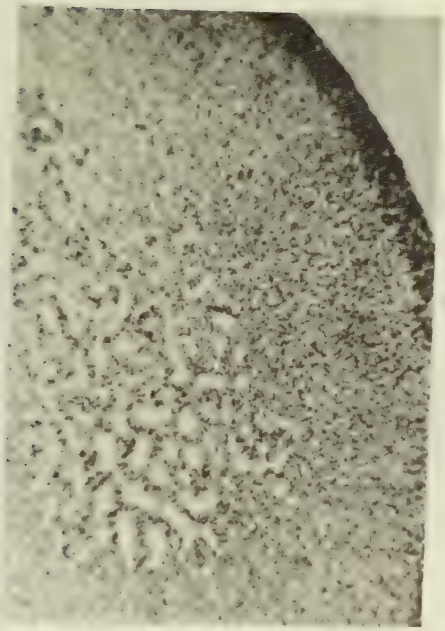


Abbildung 13

Übersichtsbild der NN am 65. E. T.,
40-fach vergrößert

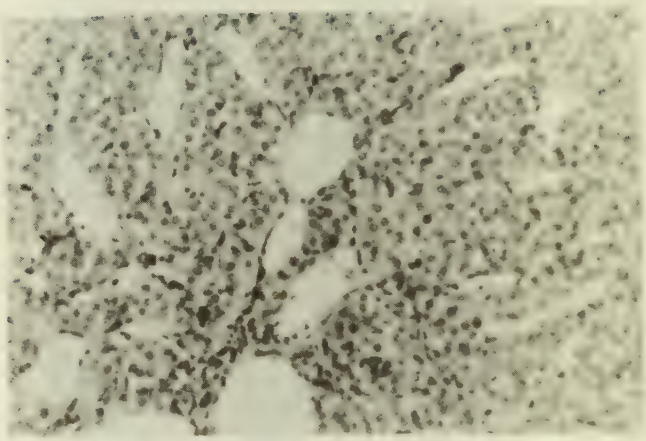


Abbildung 14

Darstellung der Rinden-Mark-Grenze am 5. L. T. bei 640-facher Vergrößerung

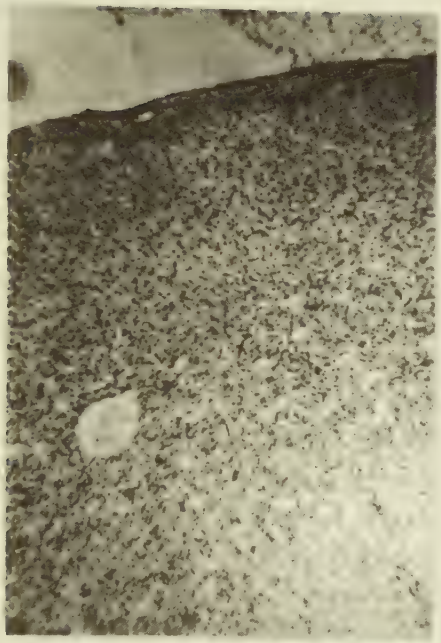


Abbildung 15

NN am 10. L. T. bei 40-facher Vergrößerung. Die Sinus der perinatalen Periode sind nur noch undeutlich zu erkennen. Erstmals zeigt die NNR den typischen 3-Schichtenbau in Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis.

LEBENSLAUF

Am 01. April 1941 wurde ich, Wolfgang Kattner, als Sohn des Stabsfeldwebels Albert Kattner und seiner Ehefrau Erna, geb. Feige in Breslau geboren. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit und bin r.-kath.

Nach der Flucht im Januar 1945 aus Schlesien verbrachte ich meine Kindheit in Ansbach/Mfr. und besuchte dort von 1947 - 1951 die Volksschule. Im September 1951 trat ich in die Oberrealschule für Knaben ein und legte, nach dem Umzug meiner Eltern nach Sonthofen, an der Oberrealschule Oberstdorf im Juni 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Oktober 1960 wurde ich zur vorzeitigen Ableistung des Wehrdienstes eingezogen und schied im Juni 1962 als Leutnant d. Res. aus der Bundeswehr aus.

Mit dem Wintersemester 1962/63 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg und legte dort im Juli 1963 die naturwissenschaftliche und im April 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 2. August 1968 beendete ich das med. Staatsexamen mit der Note eins.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angeführten Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Wolfgang Kattner

VERVIELFÄLTIGUNG

E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10
Tel. 591374

VERVIELFÄLTIGUNG

E. Schmitt u. M. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10
Tel. 591374